Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

„Zur Neuropathologie sogenannter kleiner Anfälle im Kindesalter"

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von
Gabriele Regine Siegel
Plochingen
1984

UNIV.
LEIDEN
GEL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536517_0039

Aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. J. Peiffer

„Zur Neuropathologie sogenannter kleiner Anfälle im Kindesalter"

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von
Gabriele Regine Siegel
Plochingen
1984

Dekan: Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Peiffer
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. R. Nolte

MEINEN GELIEBTEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Nomenklatur und Klassifikation epileptischer Anfälle	2
III.	Materialübersicht und Kasuistik	1o
IV.	Ergebnisse	58
V.	Diskussion	65
	1) Anfallsformen	65
	2) Altersverteilung	71
	3) Grundkrankheiten, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	74
	A) Zur Frage "symptomatische Epilepsie"	74
	B) Neuropathologisch gesicherte Grundkrankheiten	75
	c) Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	81
	a) Vorsorge und Pathogenese	81
	b) Schwangerschaftskomplikationen ohne und mit zusätzlichen Perinatalschäden	83
	c) Perinatalschäden ohne vorangegangene Schwangerschaftskomplikation	84
	d) Beziehungen zu den Grundkrankheiten	85
	e) Beziehungen zwischen Schädigungszeitpunkt und überwiegender Anfallsform	85
	f) Zur Frage der perinatalen Hypoxieschädigung	86
	4) Familiäre Anfallsbelastung	88
	5) Morphologische Befunde (Diagnosen und Herdverteilung)	88
	6) Zum Problem der Krampfschäden	9o
VI.	Zusammenfassung	99
VII.	Literaturverzeichnis	1oo

I. Einleitung

Epilepsie gehört zu den verbreitesten Krankheiten der Welt: 0,5 % der Bevölkerung leiden an chronisch-rezidivierenden Anfällen; etwa ein Drittel dieser Kranken ist unter 16 Jahre alt.

Zu der pathogenetischen Entstehung der Epilepsie liegen zahlreiche experimentelle Arbeiten vor, doch eine verbindliche Lehre über die Ätiopathogenese gibt es bisher nicht. Weder biochemisch noch elektrophysiologisch konnte hinreichend beantwortet werden, weshalb das Gehirn mit eigener Reaktionsweise als epileptische Krise reagiert.

In der vorgelegten Arbeit soll ein Teilaspekt der Ätiologie auf Grund der Untersuchung klinisch-morphologischer Korrelationen zu folgender Frage behandelt werden:
Gibt es ein charakteristisches neuropathologisches Syndrom bei den verschiedenen Formen kleiner Anfälle im Kindesalter?

II. Nomenklatur und Klassifikation epileptischer Anfälle

Seit der vor-hippokratischen Medizin gibt es zahllose Klassifikationsversuche der epileptischen Anfälle. Eine verwirrende Vielfalt von Begriffen und sehr unterschiedliche Ordnungsprinzipien erschweren nicht nur eine Zuordnung epileptischer Anfälle, sondern machen auch wissenschaftliche Auseinandersetzungen schwierig, da gleiche Bezeichnungen für unterschiedliche Anfallsphänomene existieren, gleiche Anfälle wiederum mit unterschiedlicher Nomenklatur belegt werden. Aus diesen Gründen ist es notwendig, die in dieser Arbeit verwendete Nomenklatur zu kommentieren, um Mißverständnissen vorzubeugen.

Aus der geschichtlichen Entwicklung haben sich drei Ordnungsprinzipien zur Einteilung epileptischer Anfälle und Syndrome herauskristallisiert:

1. Ein deskriptiv-semiotisches, zurückgehend auf die hellenistische Medizin;
2. ein interpretatives oder semantisches Prinzip, in der Epileptologie von Jackson benützt, der als erster die Anfallsphänomene im Sinne der funktionellen Anatomie interpretierte;
3. ein syndromatisches oder nosologisches Prinzip aus der französischen und deutschen Psychiatrie des ausgehenden 19.Jahrhunderts.

Diese unterschiedlichen Anschauungen führten zu einer Fülle von Nomenklaturen und Klassifikationen, die eine Verständigung ungemein erschwerten.

Seit ungefähr 19 Jahren bemüht sich nun die Internationale Liga gegen Epilepsie um ein einheitliches Ordnungsschema, um eine internationale Verständigung zu ermöglichen. Diese Einteilung "Internationale klinische und elektroenzephalographische Klassifikation epileptischer Anfälle" (IKEA)

basiert vorwiegend auf semiologischen Aspekten, ergänzt durch syndromatologische Gesichtspunkte. Darüberhinaus hat die Internationale Liga gegen Epilepsie durch ihre Nomenklatur-Kommission den Entwurf einer "Klassifikation der Epilepsien" erarbeiten lassen. Ziel der Einteilung ist es, zwei unterschiedliche Klassifikationen zu erstellen, nämlich

1. eine Klassifikation der Anfälle auf klinisch-semiologischer Basis und
2. eine Klassifikation der Epilepsien auf syndromatisch-nosologischer Grundlage.

Zur Anfallsklassifikation nach der IKEA und der revidierten Form IKEA-R:

Der erste Entwurf der IKEA bestand aus 39 Anfallstypen nach semiologischem Prinzip, zusätzlich noch versehen mit Angaben zum iktalen und interiktalen EEG, zum anatomischen Substrat, zur Ätiologie, zum (Erkrankungs-)Alter und anderen Erläuterungen. Da diese Vielzahl von Einzelangaben ein Klassifikationsschema unübersichtlich machten, das darüberhinaus noch die doppelte Vertretung einzelner Anfallstypen enthielt, wurde eine Revision veranlaßt mit dem Ziel, ein praktikableres Schema zu erstellen. In ihrem groben Raster sieht die IKEA-R, die auch diese Arbeit zugrunde gelegt wurde, so aus:

" Teil I: Fokale (partielle, lokale) Anfälle
A) Einfache fokale Anfälle
B) Komplexe fokale Anfälle
C) Fokale Anfälle, die in generalisierte tonisch-klonische Anfälle übergehen.

Teil II:Generalisierte Anfälle" (Wolf 1979, S.55o)

Teil II soll nun im folgenden etwas näher erläutert werden, weil sich die vorliegende Arbeit überwiegend mit den Anfallstypen befaßt, die in diesem Teil klassifiziert sind.

UNIV. LEIPZIG

Die IKEA-R definiert generalisierte Anfälle so:

> " ... sind solche, bei denen die ersten klinischen Veränderungen auf initiale Beteiligung beider Hemisphären hinweisen. Das Bewußtsein kann gestört sein, und diese Störung kann die erste Erscheinung sein. Motorische Erscheinungen sind beidseitig. Die iktalen EEG-Muster sind zu Beginn beidseitig und spiegeln vermutlich ausgedehnte neuronale Entladungen in diesen beiden Hemisphären wider "(Wolf 1979, S.55o).

Daß generalisierte Anfälle nicht gleichbedeutend mit grossen Anfällen sind, geht aus dieser Definition klar hervor: Generalisierte Anfälle sind nur dann auch große epileptische Anfälle, wenn sie keine Aura und keinen fokalen Beginn haben, sonst sind sie unter Teil I, C) einzuordnen.

Die Untergruppen der generalisierten Anfälle nach der IKEA-R lauten wie folgt (in eckiger Klammer werden die geläufigen Synonyma beigefügt):

> " Teil II: Generalisierte Anfälle (hierzu gehören auch die altersgebundenen kleinen Anfälle)

1.) Absence-Anfälle
   a) nur mit Bewußtseinsstörung
   (b) bis f) können allein oder zusammen verwendet werden)
   b) mit Automatismen
   c) mit myoklonischen Komponenten [myoklonisch-astatisches Petit mal; Lennox-Gastaut-Syndrom]
   d) mit atonischen Komponenten
   e) mit tonischen Komponenten [retropulsive Absencen]
   f) mit autonomen Komponenten

2.) Myoklonische Anfälle
   a) myoklonische Zuckungen (einzeln oder multipel) [impulsiv Petit mal; Herpin-Janz-Syndrom]
   b) klonische Anfälle [myoklonisch-astatisches Petit mal; Lennox-Gastaut-Syndrom]

3.) Tonische Anfälle
4.) Tonisch-klonische Anfälle
5.) Atonische Anfälle [myoklonisch-astatisches Petit mal; Lennox-Gastaut-Syndrom]
6.) Akinetische Anfälle
7.) Infantile Spasmen [Propulsiv-Petit mal; Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe; West-Syndrom] " (Wolf 1979, S.55o)

Wolf (1979) weist in seinem Aufsatz darauf hin, daß die Kommission sich darüber im klaren sei, daß der Begriff " Infantile Spasmen" keinen Anfallstyp darstelle, sondern ein Syndrom bezeichne. Weiter heißt es (S.55o): " Die einzelnen Anfälle in dieser Gruppe können myoklonisch, tonisch oder atonisch sein oder jede Kombination dieser Komponenten".

Zur Klassifikation der Epilepsien

" Was vorliegt ist der Entwurf eines logisch konstruierten, abstrakten Systems, in das die bestehenden klinischen Syndrome dann nach Möglichkeit einzubringen oder einzupassen wären." (Wolf 1979, S.551)
Der Vorschlag für eine internationale Klassifikation der Epilepsien sieht folgendermaßen aus:

"I. Generalisierte Epilepsien
    1. Primäre generalisierte Epilepsien
    2. Sekundäre generalisierte Epilepsien
    3. Unbestimmte generalisierte Epilepsien
II. Partielle (fokale, lokale) Epilepsien
III. Unklassifizierbare Epilepsien" (Wolf 1979,S.552)

Für dieses grobe Raster müssen weitere Klassifikationskriterien erarbeitet werden. Zwar liegen bereits Vorschläge vor, deren durch die Fülle der Daten eingeschränkte Praktikabilität aber noch verbessert werden muß.

Die Tabelle der nächsten Seite zeigt die
" Zuordnung einiger gängiger Syndrombegriffe zu den Klassen des IKEA-Vorschlages" (Wolf 1979, S.553)

Zuordnung einiger gängiger Syndrombegriffe zu den Klassen des IKEA-Vorschlages

I. 1.Primäre generalisierte Epilepsien	2.Sekundäre generalisierte Epilepsien	3.Unbestimmte generalisierte Epilepsien	II. Fokale Epilepsien	III.Unklassifizierbare Epilepsien
Pyknolepsie	Propulsiv-Petit mal (Blitz-Nick-und Salaam-Krämpfe, West-Syndrom)	Gelegenheits-Anfälle	Temporallappen-Epilepsie (Neo-)kortikale Epilepsie	
Epilepsie mit Impulsiv-Petit mal	Myoklonisch-astatisches Petit mal (Lennox-Syndrom)	teilweise: Oligo-Epilepsie	Epilepsie mit Schlaf-Grand mal	
Aufwach-(Grand mal-) Epilepsie	teilweise: Epilepsie mit Schlaf-Grand mal	Epilepsie mit Schlaf-Grand mal	Epilepsie mit diffusen Gand mal	
Zentrenzephales Lennox-Syndrom			Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentralen spikes	
teilweise: Epilepsie mit Schlaf-Grand mal				
Oligo-Epilepsie				

aus Wolf 1979, S.553

Im deutschsprachigen Raum existiert noch ein anderes Ordnungsschema, das die gängigen Syndrombegriffe zusammenfaßt. Durch einen engen klinischen Bezug (die Betonung liegt hier auf der Biologie der Anfälle und Verläufe) ist verständlich, daß diese Einteilung von den Klinikern häufig benützt wird. Die Wolf entnommene Tabelle zeigt die

" Klassifikation epileptischer Syndrome nach Janz:

Epilepsien mit altersgebundenen kleinen Anfällen
- Epilepsie mit Propulsiv-Petit mal
- Epilepsie mit myoklonisch-astatischem Petit mal
- Epilepsie mit pyknoleptischen Absencen oder Pyknolepsie
- Epilepsie mit nicht-pyknoleptischen Absencen
- Epilepsie mit Impulsiv-Petit mal

Epilepsien mit nicht-altersgebundenen kleinen Anfällen
- Epilepsie mit psychomotorischen Anfällen
- Epilepsie mit (neo-)kortikalen Anfällen

Epilepsien mit großen Anfällen
- GM vorwiegend nach dem Aufwachen (Aufwachepilepsie)
- GM vorwiegend aus dem Schlaf (Schlafepilepsie)
- GM ohne tageszeitliche Bindung (diffuse Epilepsie)"

(Wolf 1979, S.553)

Mittlerweile liegt nun auch eine Revision mit dem Jahrgangsdatum 1981 für die Klassifikation epileptischer Anfälle vor, erstellt von der "Commission on Classification of the International leage against Epilepsy", die nur mit drei Beschreibungen auskommt, nämlich

dem klinischen Anfallstyp,

dem iktalen EEG,

dem interiktalen EEG.

Weiterhin werden partielle Anfälle in einfache und komplexe, abhängig vom Bewußtseinszustand, getrennt. Dies ist das hauptsächliche Unterscheidungsmerkmal der neuen Version

gegenüber der bisherigen.

Dieses neue Klassifikationsschema stellt hinsichtlich seiner klinischen Anwendbarkeit wegen seiner Vereinfachung eine Erleichterung dar. In der vorliegenden Arbeit jedoch wurde bewußt auf eine Anfallsklassifikation nach der Version 1981 verzichtet, da diese bisher weder gängig noch allgemein üblich ist. Zur Vermeidung von Mißverständnissen ist es notwendig, mit den bekannten und eingeführten Begriffen zu arbeiten.

In seiner Beitrag: "Classification of the Epilepsies, an investigation of 4o2 children" sagt Alving (1979, S.162) abschließend: "Finally it must be stressed that as a great majority of the pediatric as well as of an adult epileptic population could be classified, the usefulness of the international classification of the epilepsies is once more proved".

Dagegen meint Scollo-Lavizzari (1979, S.88):
" So kamen Lavy, Carmon und Yahr bei einer Studie an 450 Epileptikern, die sie mit Fragebogen, klinischen Beobachtungen und häufigen EEG-Ableitungen untersuchten, zu dem Ergebnis, daß eine vernünftige Einteilung (der Epilepsien, Anm.des Verfassers) nach den Kriterien der internationalen Klassifikation unmöglich ist . . . ; in einem Kommentar zu dieser Arbeit betonte Gastaut (1972), daß eine Klassifikation nur dann möglich ist, wenn folgende 6 Faktoren bekannt sind:

1. die klinische Manifestation der Anfälle,
2. der neurologische Status,
3. das Alter bei Beginn der Anfälle,
4. die Ätiologie
5. das interiktale EEG
6. das EEG im Anfall."

Gastaut fügte noch hinzu, daß die Diagnose und damit die Anzahl der klassifizierbaren Fälle abhängig sei vom Temperament des Arztes, von seiner Sicherheit oder Unsicher-

heit; dementsprechend groß oder klein wird die Gruppe der unklassifizierbaren Epilepsien ausfallen.

Die Einteilung der Epilepsien brachte in der vorliegenden Arbeit große Schwierigkeiten mit sich. Die Hauptursache hierfür ist die Tatsache, daß es sich um eine retrospektive Studie handelt, welche die oben genannte Gastaut-Forderungen niemals erfüllen kann, denn diese Kriterien waren aus keiner der ausgewerteten Krankengeschichten vollständig zu entnehmen. Nur wenige der epileptischen Anfälle waren von den Klinikern bereits eingeordnet, häufig waren die Krampfabläufe nicht exakt beschrieben. Die EEG´s lagen nur z.T. vor, oft mit ungenauen Angaben versehen; ebenso lückenhaft waren oft die klinischen Angaben zum neurologischen Status.
Trotz dieser Schwierigkeiten mußte der Versuch einer Systematisierung der Anfallserscheinungen unternommen werden. Eine ausschließliche Verwendung der im deutschsprachigen Raum hauptsächlich geläufigen Nomenklatur schien nicht sinnvoll, da ihre Anwendung dem Ziel der internationalen Verständigung nicht dienlich gewesen wäre. Die internationale Nomenklatur hingegen ist in manchen Teilen doch zu abstrakt und dadurch weniger praktikabel. Deshalb wird in dieser Arbeit die internationale Nomenklatur soweit wie möglich benützt; die verwendeten gängigen Syndrombegriffe sind als zusätzliche Erläuterung gedacht. Es wird darauf verzichtet, Anfallserscheinungen mit zu ungenauen Angaben in ein System hineinzupressen, sondern sie werden so, wie von den Klinikern beschrieben, in die Untersuchung aufgenommen. Im einzelnen sind die Angaben im Teil "Kasuistik" nachzulesen, wo sie ohne eigene Interpretation zum größten Teil wörtlich den Krankenblättern entnommen worden sind.

III. Materialübersicht und Kasuistik

Ausgangspunkt für die Arbeit war Sektionsgut des Institutes für Hirnforschung in Tübingen.+ Im Rahmen einer grösseren Untersuchung über Epilepsie suchten wir die Krankengeschichten aller zu irgend einem Zeitpunkt an Anfällen erkrankten Patienten heraus. Für die Untersuchung wählten wir einen Zeitraum von 10 Jahren, nämlich die Zeit vom 1.1.1970 bis zum 31.12.1979. Das Sektionsgut stammt vorwiegend aus den Tübinger Universitätskliniken, z.T. aber auch aus den umliegenden Landeskrankenhäusern und umfaßt einige Fälle aus der weiteren Umgebung. In diesen 10 Jahren wurden nach der laufenden Nummer 4188 Hirnsektionen durchgeführt. Im Gesamtmaterial befanden sich 321 = 7,7% Patienten mit Anfällen. In dieser Zahl sind auch diejenigen enthalten, die in ihrem Leben nur einmal einen Anfall hatten oder auch nur terminal an Anfällen litten. Die Fälle, bei denen nur terminale Streckkrämpfe beschrieben waren, nahmen wir in die Untersuchung nicht mit auf, weil dieser Krampftyp nicht unmittelbar dem Krankheitsbild der Epilepsien zuzuordnen ist (Peiffer,1963). Unter den 321 Anfallskranken befanden sich 24 kindliche, altersgebundene Epilepsien. Leider waren die anamnestischen Angaben bei 5 der verstorbenen Patienten ungenügend und trotz intensiver Nachforschungen nicht mehr erhältlich, so daß wir sie in unsere Untersuchung nicht aufnehmen konnten. Übrig blieben 19 = 5,9% Fälle, die in der nachfolgenden Kasuistik im einzelnen aufgeführt sind. Ihre neuropathologische Beurteilung hat Prof.Dr.J.Peiffer vorgenommen. Sie sind hier - allerdings in etwas gekürzter Fassung - wiedergegeben.

Fall 1 (ES 065/71)

1 1/2 Jahre, männlich. Eltern blutsverwandt (Vetter/Base ersten Grades). Schwangerschaft kompliziert durch Appendektomie Mens III (dabei keine Komplikationen). Geburt 10 Tage nach errechnetem Termin, eingeleitet mit Wehentropf (Östriol-

+ Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für eine Sachbeihilfe zur Erarbeitung der EDV-Dokumentation.

wert 11 mg), Amnioskopie unauffällig. Das Neugeborene macht einen gesunden Eindruck. Doch schon am ersten Lebenstag Verlangsamung der Atemtätigkeit, ineffektive Atmung und Zyanose. Intubation. Erste Krämpfe wahrscheinlich am zweiten Lebenstag. Am dritten Lebenstag kurzdauernde klonische Krämpfe, in der Regel generalisiert. Zusätzlich athetoide Hyperkinesien, bulbäre Symptome, stark verzögerte statomotorische Entwicklung. Häufig apnoische Anfälle. Mit 10 Monaten zunehmender BNS-Charakter der Krämpfe: häufig kurzdauernde Zuckungen oft des ganzen Körpers unter Vorwerfen der Arme und Hochschnellen der Beine. Mit 11 Monaten offenbar schmerzhafte tonische Streckkrämpfe ohne wesentliche Bewußtseinstrübung. Mit ca. einem Jahr mehr rechtsbetonte oder rechtseingeleitete Krämpfe, manchmal größere tonisch-klonische Anfälle über Stunden, zahllose BNS-artige Krämpfe. Mit 15 Monaten multifaktorielle Einzelmyoklonien oder systematisierte heftige Myoklonien des ganzen Körpers ohne Propulsivtendenz. Auf Schmerz- oder Berührungsreize: tonische Streckspasmen mit extremer Opisthotonushaltung. Häufige Atemstillstände. Mikroenzephalie. Neurologisches Bild einer Tetraplegie mit Pseudobulbärparalyse, neuro-ophthalmologisch eine retinale Optikusatrophie mit Makuladegeneration. Amaurose. Starke psychomotorische Retardierung. EEG: multifokale hypersynchrone Einzelentladungen ohne Musterbildungen mit multifokalen black-outs. Klinische Verdachtsdiagnose: zerebrale Lipidose. Ungefähr zwei Wochen vor dem Tod: hochfieberhafte eitrige Otitis, wahrscheinlich mit zusätzlicher Bronchopneumonie. Tod durch Atemstillstand.

Anfälle

2. LT: Wahrscheinlich erste Krämpfe.
3. LT: Kurzdauernde generalisierte Krämpfe. EEG: o.B.
2 Wochen: EEG: Gestörte Schlafhomöostase, gleichzeitige multifokale hypersynchrone Aktivität mit wechselnden Schwerpunkten.
10 Monate: Häufige Anfälle mit zunehmendem BNS-Charakter:

Kurzdauernde Zuckungen häufig des ganzen Körpers unter nach Vornewerfen der Arme und Hochschnellen der Beine.

11 Monate: Tonische Streckkrämpfe (das Kind wurde mit "brutaler Gewalt" nach dorsal durchgebogen, wobei der Kopf weit nach hinten geschleudert wurde); diese Anfälle waren offenbar sehr schmerzhaft, denn der Junge schrie " fürchterlich und gellend". Keine wesentliche Bewußtseinstrübung. Zusätzlich zu den in zahlloser Frequenz auftretenden BNS-artigen Krämpfen auch manchmal "grössere tonisch-klonische Anfälle, z.T. über Stunden".

15 Monate: Nahezu pausenloser Wechsel zwischen BNS-Krämpfen und tonischen Streckkrämpfen.* (In der Krankengeschichte wird vermutet, daß es sich hierbei um spinale Mechanismen handelt).

Letzte 3 Monate: "Multifokale Einzelmyoklonien oder systematisierte heftige Myoklonien des ganzen Körpers ohne Propulsivtendenz sowohl im Wachzustand als auch im Schlaf in Abständen von mehreren Sekunden bis zu mehreren Minuten". Kein Seriencharakter der Entladungen. Im EEG: Generalisierte polymorphe Spitzenpotentiale in Kombination mit hochamplitudigen spitzen Wellen. Außerdem multifokale hypersynchrone Einzelentladungen ohne Musterbildung mit fokalen black-outs. - Tonische Streckspasmen mit extremer Opisthotonusstellung bei stärkeren Schmerz- und Berührungsreizen, verbunden mit anhaltendem Schreien. Bei längerer Dauer Atemstillstand und Zyanose. Kein EEG-Korrelat.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Hydrocephalus internus stärkeren Grades, Hydrocephalus externus geringeren Grades. Deutliche Markschrumpfung v.a. im Frontozentralbereich und occipital.

Mikroskopischer Befund: Schrumpfung der Marksubstanz.

Betroffen sind vorwiegend das frontozentrale Marklager, besonders die ventrikelnahen Bereiche: Man erkennt einen periventrikulären Saum entmarkter Substanz. In den entmarkten Bereichen besteht eine Vermehrung von Gliazellen sowie eine Fasergliose. Innerhalb der Rinde finden sich hin und wieder Bereiche mit verminderter Nervenzellendichte entsprechend zirkulatorisch deutbarer Erbleichungsherde ohne nennenswerte Gliazellvermehrung. Dies gilt auch für die Occipitalregion. Auffällige Veränderungen in den Nervi optici: Unmittelbar distal des Chiasma sind die Optici stark spongiös aufgelockert mit entsprechender Verdrängung und Verdichtung der Markscheiden. Im übrigen Großhirn keine ähnlichen spongiösen Veränderungen mit Ausnahme des Tractus opticus. Zahl der Nervenzellen im Nucleus dentatus cerebelli etwas reduziert, auch pyknotische Nervenzellkerne. Weitgehende Entmarkung des Kleinhirnmarklagers, jedoch ohne Abbausubstanzen.

Beurteilung

Orthochromatische Leukodystrophie ohne nähere nosologische Zuordnungsmöglichkeit. Diese Diagnose wird gestellt auf Grund der diffusen, wenn auch periventrikulär und im Kleinhirnmark akzentuierten Entmarkung bzw. Markbildungshemmung in Verbindung mit leichten Zeichen eines Abbaus.

Fall 2 (ES 008/74)

1 3/4 Jahre, weiblich. Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Geburt 8 Tage nach errechnetem Termin spontan aus Schädellage ohne Besonderheiten. Zunächst gute Entwicklung. Mit 5 Monaten zunehmende Schreckhaftigkeit, gehäuftes Zusammenzucken im Schlaf, psychomotorische Retardierung. Mit 6 Monaten Auftreten von BNS-Krämpfen. EEG: Linksbetonte Hypsarrhythmie. Mit 10 Monaten weiterhin Krampfanfälle, zunehmende Tetraspastik und opisthotone Kopfhaltung. Mit 12 Monaten weniger Krämpfe, aber Schluckunfähigkeit und rezi-

divierende Hyperpyrexieschübe. Ab 18 Monaten: Verlust des Umweltkontaktes, totale Bewegungslosigkeit, unregelmäßige, mitunter sehr verlangsamte Atmung, massive Ödeme, beidseits Optikusatrophie, tonische Anfälle. EEG: Multifokale Krampfpotentiale. Bulbärparalyse. Gegen Ende der Erkrankung wiederholt Pneumonien, Tod im zentralen Herzversagen.

Anfälle

6 Monate: Auftreten von BNS-Krämpfen. EEG: Linksbetonte Hypsarrhythmie.

1 Jahr: EEG:Pathologische Hirnstromkurve mit fast fehlender Differenzierung zwischen den einzelnen Hirnabschnitten. Asymmetrie mit Verlangsamung (ausgeprägt) über der rechten gegenüber der linken Hemisphäre. Multifokale, hypersynchrone Potentiale links mehr als rechts. Schwere diffuse Schädigung.

Letzte Lebenswochen: Tonische Anfälle.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Extreme Entmarkungskrankheit in Verbindung mit massivem Hydrocephalus internus und Kleinhirnrindenatrophie (biochem.Morbus Krabbe).

Mikroskopischer Befund: Auf einem Schnitt durch die rechte Frontalregion starke Verschmälerung des Marklagers durch den extrem ausgeweiteten Seitenventrikel. Die Markscheiden sind fast alle zugrunde gegangen und durch Gliafasern ersetzt. Zwischen den Gliazellen typische multinukleäre Globoidzellen. Im Marklager der zweiten Hirnwindung eine Narbe, wahrscheinlich von Hirnbiopsie. Im Thalamus sind die Nervenzellen größtenteils zugrunde gegangen. Im Ammonshorn Rarefizierung der Nervenzellen in der Parahippocampusregion. Auch hier Entmarkung und Auftreten von Globoidzellen. Ausgeprägte Kleinhirnrindenatrophie. In den zentralen Partien des Kleinhirnmarklagers nur noch kleine

Inseln von Markscheiden, in den Randpartien noch lebhafte Umbauvorgänge. Völlige Zerstörung des Dentatumbandes. Innerhalb der Medulla oblongata Übergreifen des Entmarkungsprozesses auf die Pyramidenbahn, zusätzlich eine sekundäre Pyramidenbahndegeneration. Innerhalb des Olivenbandes völliger Verlust der Nervenzellen. Neben einer Astroglia-Reaktion in den Hirnnervenkerngebieten Vermehrung von Mikroglia.

Beurteilung:

Globoidzellige Leukodystrophie (Morbus Krabbe). Massiver Hydrocephalus internus mit geringer Ependymitis granularis. Narbe rechts frontal (Zustand nach Hirnbiopsie). Meningealfibrose. Ausgeprägte Kleinhirnrindenatrophie.

Fall 3 (ES 183/71)

10 Monate, männlich. Bruder Krampfanfälle. Während der Schwangerschaft schwere Blutungen und Gallenkoliken. Nach Geburtseinleitung 2 Wochen nach errechnetem Termin komplikationslose Geburt. Bis zum Alter von zwei Monaten gute Entwicklung. Dann plötzlich Krampfanfälle: Steifmachen, die Augen nach links verdrehen, anschließendes Zucken mit Armen und Beinen vorwiegend rechts, auch Zuckungen des Gesichtes. Vorher angeblich schon stetiger Blick nach links. EEG: Über der linken Hemisphäre Amplitudendepression. Neurologisch: Zwangshaltung des Kopfes mit Blickwendung nach links. Abnorme athetoide Hyperkinesien, rechtsbetonte Tonusstörung. Mit 7 Monaten deutliche Zunahme der Anfälle. Schwer pathologisch verändertes EEG mit fast kontinuierlicher Krampfaktivität unter dem Bild einer etwas atypischen Hypsarrhythmie. Schwere statomotorische und geistige Retardierung. Einleitung einer ACTH-Kur. Darunter leichte Besserung. Drei Wochen vor dem Tod Dyspepsie und starkes therapieresistentes Erbrechen. Auftreten von generalisier-

ten Krampfanfällen. Tod im Herz-Kreislaufversagen bei Aspirationspneumonie.

Anfälle

2 Monate: Manifestation des Anfallsleidens: Sich Steifmachen, die Augen nach links oben verdrehen, anschließend Zucken mit Armen und Beinen vorwiegend rechts, auch Zuckungen des Gesichtes. Einige Tage später im EEG Krampfaktivität, besonders über der rechten Hemisphäre, aber auch links, in Form von sharp-waves-Serien. Starkes Zunehmen der Krampfaktivität beim Einschlafen, nach wie vor Rechtsbetonung, im Schlaf pausenlose Krampfaktivität. Unter antiepileptischer Therapie deutliche Besserung.

7 Monate: Zunahme der Anfälle: Zusammenzucken mit Vorwerfen beider Arme mit anschließendem Lachen, manchmal Zittern mit Armen und Beinen. Anfänglich bis zu einem Mal/Minute mehrmals hintereinander, später Zunahme der Häufigkeit. Bei der klinischen Untersuchung laufend Zuckungen beider Händchen und des linken Fußes, dann wieder zog das Kind rhythmisch beide Beine an den Bauch und schlug mit beiden Armen nach hinten, dabei Aufweinen und Schmatzbewegungen. EEG: Schwer pathologisch verändert mit fast kontinuierlicher Krampfaktivität unter dem Bild einer etwas atypischen Hypsarrhythmie. Einleitung einer ACTH-Kur. Unter der Therapie deutliche Besserung, im EEG Allgemeinveränderungen.

Ca. 3 Wochen vor dem Tod: Im Rahmen der Dyspepsie generalisierte Krampfanfälle.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Stauung der intrazerebralen Ge-

fäße. V.a. leptomeningeale Veränderungen im Bereich der basalen Zisternen. Ausgedehnte Pachygyrie der Großhirnoberfläche im Parietal- und Occipitalbereich bei Mikrogyrie der Frontallappen. Symmetrischer Hydrocephalus internus.

Mikroskopischer Befund: Für Pachygyrie typischer Hemisphärenaufbau. Im Marklager, besonders des Occipitalbereiches, Heterotopien von grauer Substanz. Eine Marklagerschicht fast ohne Markfasern und ohne Schichtung. Rinde mit Drei- bis Vierschichtung. In den Meningen deutliche Stauung der Gefäße. Im Ammonshorn Nervenzellichtung im Bereich des Sommerschen Sektors mit Resten hypochromer Nervenzellen. Das nur unvollständig angelegte Endblatt enthält eine größere Anzahl undifferenzierter Nervenzellen. Aufgelockertes Zellband der Fascia dentata, seine Nervenzellen sind teilweise pyknotisch mit vereinzelter Verklumpung und Hyperchromasie des Zelleibes. In Höhe der Olive mangelhaft bemarkte Pyramidenbahnen. Ungenügende Entfaltung des Zellbandes der Olive mit deutlichem Mangel an Nervenzellen. Entsprechender Befund am Nucleus dentatus. Das Kleinhirn ist ohne Besonderheiten. Die superfizielle Gliaschicht ist bereits völlig verschwunden. Die Schmetterlingsfigur der grauen Substanz ist ebenfalls fehlgebildet.

Beurteilung

Ausgedehnte Pachygyrien mit Migrationsstörungen bei fehlgeleitetem Aufbau der gesamten Hemisphäre. Heterotopien im occipitalen Marklager. Anlagestörung im Ammonshorn, unterer Olive, Nucleus dentatus sowie im Rückenmark. Hydrocephalus internus e vacuo.

Fall 4 (ES 226/75)

2 3/3 Jahre, weiblich. Operation nach Shirodka wegen Cervixinsuffizienz Mens IV. Nach vergeblichem Versuch einer äußeren Wendung wegen Beckenendlage bei schlechten kind-

lichen Herztönen Sectio zwei Wochen nach errechnetem Termin. Nabelschnurumschlingung. Keine Spontanatmung, sofortige Intubation und Beatmung. Am zweiten Lebenstag klonisch-tonische Krampfanfälle. Extubation bei guter Spontanatmung. Antikonvulsive Behandlung. Mit ca. einem Jahr Mikrozephalie, Athetose, Blitzkrämpfe, vereinzelt auch kurzzeitige Myoklonien. Erheblicher Strecktonus überwiegend von Rumpf und Extremitäten, opisthotone Haltung und bevorzugte Kopf- und Rumpfwendung nach rechts. Erhebliche Verstärkung des Streckmusters durch Berührung, Lagewechsel und bei Erregung. Tetraparese bei geringgradiger, geistiger Beeinträchtigung. Einleitung einer ACTH-Kur, worunter die Anfälle sistierten. Vorher im EEG hypersynchrone Aktivitäten im Wach-, Dösigkeits- und Schlafstadium, nach der Kur ACTH-Effekt mit Spannungsarmut und abnormen Betawellen. Weiterhin Vorhandensein der seit Geburt bestehenden Muskelhypertonie. Pseudobulbärparalyse. EEG mit zwei Jahren:Pathologische Hirnstromkurve mit therapiebedingter Betaüberlagerung, Krampfaktivität mit Alpha- und Beta-sharp-waves besonders über den mittleren Hirnabschnitten. Schwere Entwicklungsstörungen der geistigen und statomotorischen Fähigkeit. Mit eineinhalb Jahren ca. einmal je Woche absenceartige Zustände. Dystrophie wegen Ernährungsschwierigkeiten. Drei Tage vor dem Tode hochfieberhafte Erkrankung. Akuter Atemstillstand. Nach 25 Minuten Beatmung und Reanimation erneuter Herzstillstand, der behoben werden konnte. Dritter Herzstillstand, Tod.

Anfälle

2. LT.: Tonisch-klonische Anfälle. Antikonvulsive Therapie.

Ca. 1 Jahr: Den ganzen Tag Blitzkrämpfe etwa 1o Mal/Minute. Blitzartiges Zusammenzucken des ganzen Körpers mit Betonung der oberen Extremitäten, z.T. in Serien, vereinzelt auch kurzzeitige Myoklonien, insgesamt mit leichter Betonung der rechten Seite. EEG: Hypersynchrone Aktivitäten im Wach-, Dösig-

keits- und Schlafstadium. ACTH-Kur. Sistieren der Anfälle, im EEG: ACTH-Effekt.

Ca. 1 1/2 Jahre: Zwar keine BNS-artigen Krämpfe mehr, aber vermehrt sich steif machen und zunehmende Unruhe. EEG: Hypersynchrone Aktivität beidseits rechtsbetont in Form von einzelnen sharp-waves-Komplexen in niedriger Amplitude im Wachzustand.

Ca. 2 1/4 Jahre: Etwa einmal je Woche absenceähnliche Zustände.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Verdacht auf Status marmoratus, v.a. im Bereich der Thalami, Kleinhirnrindenatrophie in den zentralen Läppchenanteilen des Wurms.

Mikroskopischer Befund: In den Stammganglien sind die Nervenzellen fast vollständig zugrunde gegangen mit intensiver Astrozytengliose, zwischen der verkalkte Nervenzellmumien sichtbar sind. Ähnliche Verhältnisse im Nucleus ruber mit etwas geringerer Gliose. Guter Nervenzellenbestand der Großhirnrinde (abgesehen von einigen Ödemauflockerungsherden) und des Neostriatums. Deutliche Lichtung des Zellbestandes des Globus pallidus und des Endblattes des Ammonshorns. Auf der rechten Seite ist die Mehrzahl der Nervenzellen zugrunde gegangen mit auch erheblicher Auflockerung des Nervenzellbestandes der Fascia dentata. Ausfall weiter Teile des Sommerschen Sektors, außerdem deutliche Lichtung des resistenten Wandteils. Viele Körperzellichtungen in der Kleinhirnrinde an den Windungstälern. Wesentlich stärkere Ausfälle im Bereich des Nucleus dentatus.

Beurteilung

Schwere alte, vermutlich perinatal hypoxisch bedingte Kreislaufschäden mit Schwerpunkt in den Thalami.

Fall 5 (ES 207/73)

1 1/4 Jahre, männlich. Familiäre Anfallsbelastung: Das älteste Geschwisterkind im 4.Monat Krampfanfälle, Mikrozephalie. Tod durch Lungenentzündung mit 16 Monaten bei klinisch aber nicht biochemisch diagnostizierter Gangliosidose. - Das zweite Geschwisterkind im 4.Lebensmonat ebenfalls fast therapieresistente Krampfanfälle (Suizidversuch der Mutter während der Schwangerschaft). Hirnatrophie. Tod mit ca. 2 1/2 Jahren an einer inkurrenten Infektion. Sektion: Ausgeprägte Sklerose des gesamten Gehirns. - Beim Patienten Schwangerschaft kompliziert durch Harnwegsinfekt Mens VII. Termingerechte, spontane Geburt und zunächst normale Entwicklung. Mit ca. zwei Monaten Manifestation des Anfallsleidens: Zucken mit Armen und Beinen, sich Zusammenziehen und die Augen verdrehen. Dauer etwa ein bis zwei Minuten. EEG: Hypersynchrone Entladungen als Zeichen für eine erhöhte Anfallsbereitschaft. Generalisierte Spannungsminderung. Antikonvulsive Therapie.

Anfälle

Ca.2 Monate: Anfallsmanifestation: Der Kleine zog sich zusammen, verdrehte die Augen, zuckte dann mit Armen und Beinen und schrie dabei laut. Dauer ca.ein bis zwei Minuten; die Anfälle wiederholten sich etwa nach drei Minuten.
EEG: Hypersynchrone Entladungen und generalisierte Spannungsminderung.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Ungewöhnliche Verschmälerung des Gehirns mit erheblicher Rindenatrophie und entsprechendem Klaffen der Furchen. Deutliche Verschmälerung des Marklagers. Abzeichnen der Stammganglien durch Grautönung. Ähnliche Veränderung auch im Kleinhirn.

Mikroskopischer Befund: In der Rinde weitgehender Unter-

gang der Nervenzellen. Die erhaltenen Zellen sind entweder ischämisch verändert oder erheblich gebläht. Vermehrung der Gliazellen in der Rinde. Fasergliose des gesamten Marklagers. Im Pallidum, Thalamus und Nucleus ruber deutliche Speicherungsvorgänge der Nervenzellen und Blähung des Zytoplasmas, dort wieder Einlagerung PAS-positiven Materials wie auch schon in der Rinde. An einzelnen Abschnitten der Kleinhirnrinde deutliche Lichtung des Körnerzellbestandes. Die Purkinjezellen weisen Speicherungen im Perikaryon auf.

Beurteilung

Ausgeprägte Speicherkrankheit (Niemann-Pick Typ C ?).

Fall 6 (ES 206/79)

1 1/2 Jahre, weiblich. Die Schwangerschaft verlief normal. Bei Geburt war ein Hydramnion vorhanden. Manifestation des Krampfleidens mit 11 Monaten in Form von BNS-Krämpfen. Psychomotorische Retardierung. Bevorzugung der rechtsseitigen Körperlage, deutlich abgeflachter Schädel rechts hinten, starke Muskelhypotonie bei Überdehnbarkeit der Gelenke. Dauerndes Schmatzen mit den Lippen, Reflexe nicht auslösbar. EEG: Schwere Allgemeinveränderungen mit polymorpher, generalisierter, hypersynchroner Aktivität aus dem Formenkreis der Hypsarrhythmie. Einleitung einer ACTH-Kur, die jedoch vorzeitig abgebrochen wurde, weil die Mutter der Kleinen die Behandlung durch einen Heilpraktiker vorzog. Plötzlicher Tod, vermutlich durch Aspiration von erbrochenem Mageninhalt verursacht.

Anfälle

11 Monate: Beginn des Anfallsleidens: Schluckauf-ähnliche Symptome mit Kopfnicken und gleichzeitigem Arm- und Beinstrecken mehrmals täglich, danach Weißwerden und vermehrtes Transpirieren. EEG:Hypsarrhythmie. Bei Behandlung mit Rivotril keine

Besserung der Hirnstromkurve, daher Einleitung einer ACTH-Kur, die jedoch vorzeitig abgebrochen wurde. Der weitere Verlauf bis zum Tod nicht bekannt.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Verdacht auf generalisierte spongiöse Dystrophie der Großhirnrinde.

Mikroskopischer Befund: In der Großhirnrinde bandförmige Aufspaltung weiter Teile der mittleren Rindenschichten. Es handelt sich um eine feinspongiöse Auflockerung. Besonders hochgradig betroffen: Die vierten und die inneren Partien der dritten Schicht. Keine Fasergliosen im Marklager und innerhalb der Rinde. Leichte hypoxische Schäden in den Purkinjezellen des Kleinhirns, im Zahnkern, im Ammonshornzellband (bei gut erhaltener Fascia dentata ein weitgehend unauffälliges Endblatt, von einigen ischämischen Nervenzellen abgesehen. Ab Sommerschen Sektor, verstärkt ab Subiculum ist dann das Nervenzellband einschließlich des anschließenden Gyrus hippocampus in gleicher Weise spongiös aufgelockert wie die Großhirnrinde). Stammganglien nur im Nucleus caudatus geringgradige spongiöse Auflockerung. Diese ist in der Inselrinde sehr ausgeprägt. In der Medulla oblongata einzelne ischämische Nervenzellen.

Beurteilung

Ausgeprägte spongiöse Dystrophie der Großhirnrinde. Leichte hypoxische Schädigungen (Krampfschäden ?).

Fall 7 (ES 034/70)

1 1/2 Jahre, männlich. Zwillingsfrühgeborener mit 1770 g, der zweite Zwilling starb bei Geburt (intrauterin ?). Bei fast vollständig vorhandenen Reifezeichen am ersten Lebenstag sehr krampfbereit. EEG pathologisch mit erhöhter Krampfbereitschaft. Klippel-Feil-Syndrom im Bereich der Hals-

wirbelsäule und der oberen Brustwirbelsäule. Zustand nach Aspirationspneumonie. Leistenbruchoperation rechts und links. Schlechtes Trinken und häufiges Zusammenzucken (die antiepileptische Therapie wurde von den Eltern nicht weiter verabreicht). Im Alter von einem halben Jahr Mikrozephalie und Protrusio bulbi, Rigor im Bereich der oberen Extremitäten. Zwei Monate später Feststellung eines starken psychomotorischen Entwicklungsrückstandes, starker Opisthotonus. EEG: Allgemeinveränderungen, erhöhte Krampfbereitschaft mit bevorzugt über der linken Hemisphäre ablaufenden multifokalen Krampfpotentialen. Schwere Krämpfe, medikamentös kaum beeinflußbar. EEG einige Tage später: Multifokale Krampfaktivität, die überwiegend asynchron abläuft. Mit ca. einem Jahr hochgradige statische und geistige Retardierung. Krämpfe in den Formenkreis der Hypsarrhythmie gehörend. Einleitung einer ACTH-Kur. Keine Besserung der jetzt vorwiegend tonischen Streckkrämpfe. Neurologisch: Horizontalnystagmus mit Sonnenuntergangsphänomen. Extreme Hyperreflexie der Eigenreflexe mit Kloni. Ein Tag vor dem Tode massive Aspiration im Krampfanfall. Tod unter Zunahme der Ateminsuffizienz.

Anfälle

1. LT.:	Sehr krampfbereit.
2 Monate:	EEG: Pathologisches Kurvenbild mit erhöhter Krampfbereitschaft. Antikonvulsive Behandlung, die von den Eltern nicht fortgeführt wurde.
Bis 1/2 Jahr:	Trinkschwierigkeiten und häufiges Zusammenzucken. Wiederaufnehmen der antikonvulsiven Therapie.
7 Monate:	Starke Krämpfe: Streckkrämpfe beider Arme mit Augenverdrehen; starker Opisthotonus. EEG: Über der linken Hemisphäre ablaufende multifokale Krampfpotentiale, einige Tage später schwer pathologische Hirnstromkurve mit multifokaler Krampfaktivität, überwiegend asynchron.

11 Monate: Weiterhin beinahe therapieresistente Krämpfe. Gehäuftes Krampfen bei Fieber. EEG: Schwer pathologisch mit fast kontinuierlicher Krampfaktivität im Wachzustand in Form von irregulären hochamplitudigen steilen Theta-Delta-Abläufen mit eingelagerten Spitzen mit einer Verlangsamung über der rechten Hemisphäre, die links weniger ausgeprägt ist. Das Kurvenbild könnte zum Formenkreis der Hypsarrhythmie gerechnet werden. Keine Besserung der Krämpfe unter ACTH-Kur. Nach wie vor täglich gehäuftes Krampfen, besonders bei leichten Berührungen oder Erschütterungen.

Bis zum Tod: Medikamentös kaum beeinflußbare, vorwiegend tonische Streckkrämpfe, in der Regel einhergehend mit Erbrechen, die mehrmals täglich erfolgten. EEG: Pathologisch mit multifokaler Krampfaktivität, schwerer Allgemeinveränderung und Reifungsverzögerung.

1 Tag vor Tod: Massive Aspiration; Tod einige Stunden später.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Mikrozephalie. Pachygyrie. Affenspalte parieto-occipital beiderseits mit symmetrischen Rindenmißbildungen. Hydrocephalus internus. Symmetrische Veränderungen des parietalen Marklagers. Verdacht auf multiple Mikroangiome der Leptomeningen über der Konvexität des Großhirns. Sehr dünner Balken.

Mikroskopischer Befund: Über der Sylvischen Furche und über bzw. in den Furchen der Stirnhirnlappen angiomatöse Venenkonvolute. Frontalwindungen der Konvexität sehr plump und kaum untergliedert; an der Medialseite, besonders im Bereich des Gyrus cinguli, sehr starke Rindenverschmälerung narbiger Natur. Ähnliche Veränderungen bei den tiefen Windungen der Inselrinde. Glianarben im ganzen frontalen Mark-

lager und in die Markzungen der zweiten und dritten Frontalwindung einziehend mit vollständigem Ausfall der Nervenzellen in diesen Regionen. In der Rinde z.T. spongiöse Auflockerungen, vorwiegend sieht man aber die gliöse Fasernarbe. Auch in den makroskopisch besser erhalten wirkenden Rindenschichten ist der Nervenzellbestand nicht der Norm entsprechend: Übliche Sechsschichtung nicht erreicht, unscharfe Rinden-Mark-Grenze. Schwere narbige Veränderungen an der Medialseite des Stirnhirnmarks mit subependymären Zysten; parieto-occipital, wo vor allem die Rinde der parieto-temporalen und der parieto-occipitalen Übergangsregion schwer ulegyr umgewandelt ist: Extreme Verschmälerung der Rindenzüge, fast nervenzellfrei mit erheblichen Faserglianarben, häufig mit Kalkniederschlägen. Keine Ammonshornsklerose. Im basalen Anteil der unteren Oliven ausgedehnte Nervenzellausfälle. Intakte Kleinhirnrinde. Lichtung des Nervenzellverbandes im Zahnkern. Erhebliche Atrophie beider Seiten des Brückenfußes und der Pyramidenbahnen mit entsprechender Gliafaserwucherung.

Beurteilung

Schwere ausgedehnte Kreislaufstörungen mit ulegyren Rindenschädigungen in den medialen Stirnhirngebieten einschließlich des Cingulums sowie temporo-parietal und parieto-occipital, vermutlich auf der Basis frühkindlicher oder fetaler Thrombosen der großen ableitenden Venen. Sekundäre Hyperplasie der Leptomeningealvenen.

Fall 8 (ES 480/74)

5 1/2 Wochen, männlich. Drittes Kind. Schwangerschaft kompliziert durch Hydramnion. Plazentarinfarkt. Spontangeburt, Apgar 12, kurze Zeit später Asphyxie, Muskelhypotonie, generalisierte Zyanose. EEG im Alter von zwei Wochen: Hypersynchrone Potentiale, ausgehend von einem Fokus rechts und einem links parietal. Bis zur dritten Lebenswoche Versor-

gung im Inkubator mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr max. 32% während der ersten 14 Tage. Ab dritter Lebenswoche Verlegung ins Bett. Das Kind war sehr adynam und hypoton bei fehlenden Eigenreflexen. In der vierten Woche fielen zum ersten Mal krampfähnliche Zuckungen auf. Das EEG zeigte das typische Bild einer Hypsarrhythmie. Zwei Tage vor dem Tod Apnoe, darauf Intubation. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit schweren rechtsbetonten klonischen Krampfanfällen. Hyperthermie. Tod im Herz-Kreislaufversagen.

Anfälle

2 1/2 Wochen: Im EEG typisches Bild einer Hypsarrhythmie. Hypersynchrone Potentiale ausgehend von einem Fokus rechts und einem links parietal.
4. Woche: Krampfähnliche Zuckungen.
2 Tage vor dem Tod: Schwere rechtsbetonte klonische Krampfanfälle.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Kein eindeutig pathologischer Befund mit Ausnahme eines sehr hohen Flüssigkeitsgehaltes.

Mikroskopischer Befund: Keine Abnormität bei Lupenvergrößerung. Bei stärkerer Vergrößerung nahezu vollständiger Ausfall der Nervenzellen im Nucleus putamen mit nur noch einzelnen eosinophil angefärbten Nervenzellen. Im Pallidum ist der Ausfall nicht ganz so stark, aber der größte Teil der übrig gebliebenen Nervenzellen zeigt eine deutliche Schädigung. Vergleichbar sind auch die Veränderungen im Nucleus caudatus, wo eine deutliche Lichtung erkennbar ist. In den Thalamuskernen vor allem eosinophil angefärbte Nervenzellen als Hinweis auf eine hypoxische Schädigung. Ebensolche Veränderungen bei den Purkinjezellen des Kleinhirns. Im Bereich der einen Olive ein nur geringer Nervenzellausfall. Die Nervenzellen der Großhirnrinde sind weitgehend ungeschädigt. Deutliche ödematöse Auflockerung des Groß-

hirn-Marklagers. Deutliche Stauung aller intrazerebraler Gefäße.

Beurteilung

Frische Hypoxieschäden im Neostriatum, Pallidum und Thalamus.

Fall 9 (ES 086/78)

3 Jahre, männlich. Zweites Kind. Schwangerschaft unauffällig. Geburtsverlauf: Primäre Wehenschwäche, Geburtsstillstand, nach 17 Stunden Vakuumextraktion, Apgar 10. (Die Schwester des Kleinen litt an hypokalzämisch bedingten Neugeborenenkrämpfen, die weitere Entwicklung war normal). Unauffällige psychomotorische Entwicklung, vom 2. bis 5. Monat vermehrtes Zusammenzucken ohne Grund, das in der Krankengeschichte als fragliche myoklonische Anfälle gedeutet wird. Mit 14 Monaten Entwicklungsstillstand, dann Verlust bereits erworbener Funktionen. Klonische Anfälle. Mit ca. zwei Jahren ständig Myoklonien im Bereich des Mundes, des Mundbodens, wechselnd an verschiedenen Extremitätengruppen. Monatelang bestehendes gelegentliches Fieber. Mit ca. drei Jahren generalisierte Krämpfe, tonische Krämpfe mit Bewußtlosigkeit. Schwere Dystrophie, schwere psychomotorische Retardierung. Todesursache: Bronchopneumonie. Rechtsherzversagen. Die pathologisch-anatomische Diagnose Morbus Gaucher ist biochemisch und neuropathologisch nicht bestätigt.

Anfälle

2. bis 5. Monat: Vermehrtes Zusammenzucken ohne Grund.
14 Monate: Klonische Anfälle.
Ca. 2 Jahre: Ständig Myoklonien im Bereich des Mundes, des Mundbodens, wechselnd an verschiedenen Extremitätengruppen, dabei ansprechbar, reagiert auf Anruf, versucht die Hand zu

geben, zeigt emotionalen Kontakt.

2 1/2 Jahre: Zunahme der generalisierten Krämpfe, tonische Krämpfe mit Bewußtlosigkeit. Weiter Myoklonien.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Kleinhirnrindenatrophie. Fragliche Ulegyrien occipital.

Mikroskopischer Befund: Auffallend schmales, langes Gehirn (Dolichozephalie). Geringgradige Trübung der weichen Hirnhäute. Ulegyrieverdächtige Zone an beiden Occipitalpolen. Deutliche Atrophie der Körnerzellschicht der Kleinhirnrinde bei nur mäßiger Lichtung der Purkinjezellen. Aufgelockerte Kleinhirnmarkzungen. Leichte Lockerung des Nervenzellbestandes des Zahnkerns bei mäßiggradiger Fasergliose. An zahlreichen Rindenstellen der Großhirnrinde spongiöse Auflockerung, da und dort auch deutliche Gliazellproliferation, z.T. in Form gemästeter Zellformen. Auffallend viele Astrozytenkerne sind in Richtung Alzheimer-II-Glia umgewandelt. Schnitte durch die Ammonshornformation zeigen beidseits eine deutliche Lichtung des Nervenzellbestandes im Endblatt und eine geringe im Sommerschen Sektor. Die Gliazellen sind gewuchert. Etwas aufgelockerte Fascia dentata. In den Stammganglien grobe Gliafaserverdichtung im Tractus rubro-spinalis und darüber hinausgehend im Bereich zwischen Nucleus ruber und Substantia nigra medialwärts. Im Nucleus ruber erhebliche Nervenzellichtung und deutliche Gliavermehrung. Die Nervenzellen der Substantia nigra, des Thalamus und des Neostriatums sind normal. Im Großhirnmarklager leichte Vermehrung von faserbildenden Astrozyten und durchgehende Fasergliose. Perivaskulär da und dort Lipophagen. Gliafaserverdichtung im Bereich der medialen Anteile der Pedunculi cerebellares superiores und der mesenzephalen Trigeminuskerngebiete. Unvollständig miteinbezogen auch der Lemniscus lateralis. Mäßiggradige Nervenzellauflockerung der unteren Oliven.

Beurteilung

Kleinhirnrinden-Ruber-Atrophie mit leicht spongiöser Dystrophie der Großhirnrinde. (Es liegt weder eine Gaucher-sche Krankheit noch eine Myoklonus-Epilepsie vor).

Fall 10 (ES 348/74)

11 Jahre, männlich. Familiäre Anfallsbelastung: eine jüngere Schwester hatte einmal Anfälle, das EEG war auffällig. Die Schwester ist ohne Behandlung. - Schwangerschaft und Geburt beim Patienten normal. Gute Entwicklung bis zu drei Jahren: Hat sich nach Meinung der Eltern bei einem Autounfall, der ohne sichtbare traumatische Folgen blieb, tief erschrocken. Psychisch: Zunächst Sprachlosigkeit, seltsames Lachen, kein Weinen. In der Folge unruhiger Schlaf, nach zwei Monaten Manifestation des Anfallsleidens in Form von kurzem Hinstürzen. Einige Tage später Hinzukommen von grossen Anfällen, meist nachts. Geistige und motorische Entwicklung blieben stehen. EEG-Befund damals: Dominante, hochgespannte Thetaaktivität, keine Seitenbetonung, kein Herd, vereinzelt niedriger gespannte Spikes besonders frontozentral. Trotz verschiedener Medikation war Patient nie anfallsfrei. Im Abstand von einigen Monaten immer wieder Status, die meist ohne besondere Maßnahmen allein wieder abklangen. Ca. 4 Wochen vor dem Tod therapeutisch sehr schwer beeinflußbare Status, zusätzlich apnoische Phasen, daher Intubation. Große und kleine Anfälle wechseln fast pausenlos. Absencen. EEG: Starke Allgemeinveränderungen mit fast kontinuierlicher Delta-Aktivität, Alpha ist kaum erkennbar. Mitunter steilere Abläufe, keine Krampfneigung mehr. Während der Sondierung plötzlicher Exitus, vermutlich durch Aspiration.

Anfälle

3 Jahre: Erster Sturzanfall, zwei Monate nach Schock durch

Autounfall. Einige Tage später nächster Sturzanfall mit Augenverdrehen und Schaum vor dem Mund. Dauer ca. 15 Minuten.

Bis 5 Jahre: Zwei Arten von Anfällen: 1. Sehr kurze mit plötzlichem Hinfallen und sofortigem Wiederaufstehen oder aus der Hand fallen lassen von Gegenständen bei kurzer Abwesenheit. 2.Anfälle von 2 bis 3 minütiger Dauer, von Krämpfen begleitet, meist nachts. Sehr unregelmäßiges Auftreten, oft mehrere Wochen anfallsfrei, dann wieder zwei Anfälle je Tag. Häufung der Anfälle im Sommer, Einnässen bei großen Anfällen. EEG: Dominante, meist hochgespannte Thetaaktivität. Keine Seite, kein Herd, keine krampfverdächtigen Potentiale. Mitunter winzige spikes frontozentral. Trotz Medikation keine Anfallsfreiheit.

9 Jahre: 10 Tage lang Anfallsserien. Kaum Wachwerden zwischen den Anfällen, die in ganz kurzen Abständen auftreten. War zwar zwischenzeitlich nie ganz anfallsfrei, es gab auch immer wieder Anfallsserien, doch nie von so langer Dauer. Vor diesen Serien Auftreten der Anfälle immer im Schlaf (sowohl nachts als auch tags). EEG: Hochgespannte Thetaaktivität aus dem mittleren Bereich von regelmäßiger Morphologie, in bitemporalen Hirnregionen nach frontal bis occipital übergreifend; pathologisch jedoch kein Anhalt für erhöhte Krampfbereitschaft. Schwachsinn mässigen Grades.

11 Jahre: Zwei Jahre lang zwar keine Anfallsfreiheit, doch ordentliches Befinden. Ca. 4 Wochen vor dem Tode schwerer ansprechbar und unkontrollierte Handlungen. Häufung der Anfälle mit nur noch 2 bis 3 minütiger Pause mit Augenverdrehen, Kopf nach oben wenden und Schlagen der Glieder, mitunter Zungenbiß und Urinabgang. Klinische Diagnose: Status epilepticus.- Auftreten von

apnoischen Zuständen bis zu 45 Sekunden mit Verdrehen der Bulbi in Mittelstellung, d.h. es handelt sich um Anfälle. Bis zu 20 Anfällen/Stunde, zwischendurch Grand mal, dann Status mit kleinen Anfällen (entweder nur apnoisch oder Aufreißen der Augen und Verdrehen der Bulbi). EEG: Zunahme der Allgemeinveränderungen. Trotz sehr hoher antiepileptischer Medikation immer wieder Anfälle und Status, häufig eingeleitet mit einem großen Anfall, anschliessend kleine Anfälle, teils mit Hochreißen der Arme, teils mit den oben geschilderten Augensymptomen. 10 Tage prämortal im EEG Krampfaktivität, jedoch Grundrhythmus um 8 Sekunden. Keine neurologischen Ausfälle.

Einige Tage vor dem Tode: Im EEG fokale Veränderungen rechts parieto-occipital mit Generalisierung und gleichzeitig klinisch auftretendem Anfall. Zwischen den Anfällen getrübt, aber ansprechbar. Serien von Grand mal, bis zu 1-2 mal/Minute.

5 Tage vor dem Tode: Bis zum Tod zwar anfallsfrei, doch wegen der hohen Medikation bewußtlos.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Makroskopisch normales Gehirn.

Mikroskopischer Befund: In den ventro-medialen Formationen des ventralen Thalamuskernes Nervenzellen größeren Typs mit auffallend chromatinarmem Zentrum. Im Nucleus ruber auch einzelne chromatinarme Nervenzellen. Kein Zellausfall in den Ammonshörnern, keine frischen ischämischen Veränderungen im Bereich des Zellbands und des Endblattes. Die Fascia dentata und das Endblatt sind stark ödematös aufgelockert. Auf den Schnitten durch die Brücke in den Kerngebieten des Locus coeruleusund in den übrigen dorso-lateralen Formationen bemerkenswerte Chromatinarmut, ähnliches gilt für die Nervenzellen im Brückenfuß. Im Bereich der unteren Oli-

ven sowie der Kerngebiete der Medulla oblongata erhebliche Lichtung des Nervenzellbestandes und chromatinarme Zellen. Ganz ähnliche Verhältnisse im Zahnkern des Kleinhirns. In der Kleinhirnrinde disseminierte Ausfälle der Purkinjezellen. Die verbliebenen zeigen ischämische Schädigungen. Diffuse Lichtung der Körnerzellschicht, besonders stark im Wurmgebiet. Starke Gliaproliferation in den dorsalen Olivenanteilen.

Beurteilung

Pellagroide Encephalopathie mit starker Olivenbeteiligung.

Fall 11 (ES 090/78)

16 Jahre, männlich. Nach Übertragung und Sectio einige Stunden nach der Geburt Neugeborenenkrämpfe und pathologisches EEG. Manifestation des Anfallsleidens mit eineinhalb Jahren mit überwiegend tonischen Abortiv-Grand maux. EEG: Überwiegend linksseitiger Herdbefund. Unter antiepileptischer Therapie einige Jahre anfallsfrei trotz massivem EEG-Befund. Mit sechseinhalb Jahren Auftreten von Abwesenheitszuständen, bei denen der Bub vor sich hinträumt und nicht reagiert. Mit siebeneinhalb Jahren psychomotorische und wieder große Anfälle. Persistenz der blanden Dämmerzustände, teilweise mit Zerstörungswut einhergehend. Mit 14 Jahren zusätzliche Lachanfälle. Trotz regelmäßiger Behandlung progredienter Verlauf der Epilepsie, partiell therapieresistent. Klinisch internistisch ebenso wie neurologisch ohne Auffälligkeiten. Geistige Behinderung im Sinne einer Imbezibilität; stimmungsmäßig ausgeglichen, ausreichend kontaktfähig, antriebsmäßig verlangsamt und gelegentlich etwas störrisch. - 6 Wochen vor dem Tod Schmerzen im Epigastrium und Erbrechen. Kardio-Hepato-Splenomegalie. Verdacht auf Karditis bzw. Thesaurismosen nicht bestätigt. Wegen massiver Rechtsherzinsuffizienz 14 Tage

vor dem Tod erneute Klinikaufnahme, 10 Tage vor dem Tod Kammerflimmern, Defibrillation, künstliche Beatmung und Reanimation. Mit den klinischen Zeichen einer nicht mehr zu therapierenden kongestiven Kardiomyopathie verstorben. (Drei Jahre vorher im Röntgenbild und im EKG Nachweis einer Linksherzhypertrophie, die klinisch unauffällig war).

Anfälle

Postnatal: Neugeborenenkrämpfe einige Stunden nach Geburt und pathologisches EEG.

1 1/2 Jahre: Tonischer Abortiv-Grand mal. EEG: Ausgedehnter Herdbefund mit Krampfpotentialen und vermehrten langsamen Wellen auf der linken Seite. Einleitung antiepileptischer Therapie.

1 3/4 Jahre: Großer Krampfanfall. Erhöhung der Medikation, daraufhin ca. 5 Jahre anfallsfrei trotz fortbestehender, ganz massiver Krampfstromabläufe im EEG, besonders parietal und temporal links.

6 1/2 Jahre: Vereinzelte Abwesenheitszustände, bei denen der Bub vor sich hinträumt und nicht ansprechbar ist ohne generalisierte Anfälle. EEG: Intensive Verschlechterung mit intensiven Petitmal-Variant-Mustern als 2,5-3,5 spike-wave-Abläufe bis zu 20 Sekunden Dauer ohne klinische Manifestation. Gehäufte kleine Anfälle.

7 1/2 Jahre: Abwesenheitszustände entweder ohne Reaktion und sturem Vor-sich-Hinblicken oder Bösartigkeit, die sich in Etwas-zerreißen-wollen äußert. Zusätzlich fast täglich psychomotorische Anfälle mit Unruhe und Weglaufen-wollen oder sturem Blick und nicht reagierend für ca. eine Minute, anschließend Müdigkeit mit Nachschlaf bis zu zwei Stunden. Außerdem wieder große Anfälle.

Ca. 8 Jahre: Ein-bis zweimal wöchentlich Zustände mit Nichtansprechbarkeit von ca. einer Minute Dauer (früher ein- bis zweimal je Tag). Weiterhin psychomotorische und generalisierte Anfälle.

Im Abstand von etwa zwei Tagen, besonders morgens nach dem Aufstehen, kurze Verwirrtheitszustände mit Hinstürzen. Erhöhung der antiepileptischen Medikation.

Ca. 9 Jahre: Reduzierung der Dosis wegen Unverträglichkeit; daraufhin vermehrt Anfälle mit sturem Blick, nicht reagierend und Zerstörungswut für ein bis zwei Minuten. Im EEG jetzt zusätzlich Allgemeinveränderungen.

Ca.10 Jahre: Etwa zwei- bis dreimal je Woche immer vormittags Anfälle (nicht klassifiziert).

Ca.12 Jahre: Immer noch ein- bis zweimal je Woche Anfälle (nicht klassifiziert), aber weniger heftig und lang anhaltend als früher.

Ca.13 Jahre: 4 - 5 Grand maux/Monat, sowie zwei bis drei kleinere Anfälle. EEG: Petit mal-Variant.

Ca.14 Jahre: Vermehrt generalisierte Anfälle, zusätzlich kurze Lachanfälle. EEG: Krampfpotentiale linksbetont als hohe sharp-waves, fortgeleitet nach rechts, krampfpotentialfreie Strecken 1o-2o Sekunden maximal. Während der Krampfpotentiale klinisch keine Erscheinungen.

Ca.15 Jahre: Folgende Diagnosestellung des Epilepsiezentrums Kork: Epilepsie mit überwiegend tonischen Abortiv-Grand maux, tonischen Anfällen, tonisch-psychomotorischen Anfällen, psychomotorischen Anfällen sowie absenceartiger Umdämmerung. Die tonisch-psychomotorischen Anfälle z.T. verbunden mit Schrei. - Im letzten Halbjahr täglich Anfälle.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Ausgedehnte Ulegyrien im linken Stirnhirnbereich sowie links occipital.

Mikroskopischer Befund: In den bereits makroskopisch ulegyr erscheinenden Rindengebieten stark gelichteter Nervenzell-

verband und weitgehende Aufhebung der üblichen Rindenschichtung. Starke Verschmälerung der Rinde mit starker Gliazellvermehrung. Ein ähnliches Bild besteht im dorsomedialen Thalamuskerngebiet mit Verkalkungen einzelner nekrotischer Nervenzellen.

Beurteilung

Vermutlich perinatal oder pränatal entstandener Hirnschaden mit Ulegyrien und alten Hypoxieschäden im Thalamus.

Fall 12 (ES 113/72)

9 Jahre, männlich. Erstes Kind gesunder Eltern aus gesunden Familien. Komplikationslose Schwangerschaft und Geburt. Leicht verzögerte psychomotorische Entwicklung, minimale neurologische Symptome, hirnorganisches Verhaltenssyndrom (Unstetigkeit im Spiel und motorische Unruhe). Manifestation des Anfallsleidens mit eineinhalb Jahren zunächst in Form infektabhängiger langdauernder Grand mal-Anfälle. Ein epileptogener Mischfokus temporo-parieto-occipital konstant in wechselnder Ausprägung und wechselnder Ausdehnung erst mit zweieinhalb Jahren feststellbar. Im Alter von ca.eineinhalb bis dreieinhalb Jahren unter antikonvulsiver Behandlung und persistierendem EEG-Befund und rezidivierend auftretender Infekte anfallsfrei. Dann - im Rahmen eines banalen Infektes - linksseitiger Hemi-Grand mal-Status, der zwei Tage lang therapeutisch völlig unbeeinflußbar blieb. Defektheilung mit armbetonter spastischer Hemisparese links sowie gehäuften kleinen polymorphen Anfällen (Absencen, Nickanfällen, Sturz-Anfällen, vegetative Krisen, fokale Anfälle, Zuckungen im Bereich des linken Mundwinkels und der linksseitigen Extremitäten). Diese Anfälle traten mit vier Jahren statusartig gehäuft auf. EEG-Befund: diskontinuierlicher hirnelektrischer Petit mal-Status, der seitdem medikamentös selten und nur noch kurzdauernd unterbrochen werden konnte, daraufhin ACTH-Kur, die zu einer sichtbaren

Verschlechterung führte: Einbuße an geistigen Funktionen mit Aphasie. Außerdem Änderung des neurologischen Bildes: Zunehmende Spastik im Bereich der rechtsseitigen Extremitäten (beinbetont), zudem eine ataktische Komponente. Mit 9 Jahren durch stetige Abnahme der motorischen und geistigen Fähigkeiten bei ausgeglichener ruhiger Grundstimmung kaum mehr Interesse an Umwelt und Spontanaktivitäten, keinerlei Steh- oder Gehbereitschaft. Das Sprachverständnis ist sicher erloschen, Anzeichen der ersten bulbären Symptome in Form von Schluckstörungen. Verlauf der Anfallserkrankung sehr wechselhaft: In Verbindung mit Wetterfrontwechseln oder Infekten Tage währende Status epileptici minores mit zahlreichen polymorphen kleinen Anfallsphänomenen; sonst üblicherweise kurze tonische Anfälle oder systematisierte Einzelmyoklonien. EEG: Weitgehend konstant und entsprechend einem (links-)seiten-betonten, teils kontinuierlichen, teils diskontinuierlichen Petit mal-Status. Aus Wohlbefinden heraus mit 9 Jahren zu Hause plötzlicher Tod, wohl im Rahmen eines zerebralen Anfalls.

Anfälle

1 7/12 Jahre: Nach plötzlichem Erbrechen Auftreten eines Krampfanfalles in Form von Zuckungen, die sich alle drei Sekunden wiederholten, ohne daß der Junge bei Bewußtsein war; sein Blick war starr. Dann tonische Phase mit erschwerter Atmung für zwei bis drei Minuten, darauf klonische Phase mit rhythmischen Zuckungen. Dauer insgesamt ca. 45 Minuten. Anschließend Fieber. Deutung als Infektkrampf. Auffällig waren weiterhin zeitweilig lautes, schrilles Schreien und erhebliche Unruhe. Breitspuriger, teilweise etwas watschelnder Gang.

3 Wochen danach: Zweiter Anfall. Nach Erbrechen klonischer Anfall für ca. 30 Minuten, dabei auch Zuckungen der rechten Gesichtshälfte im Abstand von drei bis vier Sekunden. Bewußtlosigkeit,

Blick starr geradeaus, Pupillen etwas weit, rechts mehr als links, keine Reaktion auf Licht. Kopf nach links gewendet, Arme in leichter Beugehaltung, rechtes Bein gestreckt, linkes im linken Kniegelenk und Hüftgelenk angewinkelt, außenrotiert und abduziert. EEG: Altersentsprechend. Einstellung auf Mylepsin.

3 1/2 Jahre: Im Rahmen eines banalen Infektes: Linksseitiger Hemi-Grand mal-Status, der zwei Tage lang therapeutisch völlig unbeeinflußbar blieb. Bei Beginn war der Anfall im Gesicht lokalisiert, griff auf den linken Arm, dann auf das linke Bein über, vereinzelte Zuckungen auch am rechten Arm. EEG: Über der gesamten rechten Hemi phäre Dysrhythmien mit fraglichem Herdbefund. Nach ca. einer Woche Eintreten einer gewissen Besserung, kein ununterbrochenes Krampfen mehr. Defektheilung mit linksseitiger Hemiplegie mit zentraler Facialisparese. Die zunächst schlaffe Lähmung ging nach zwei bis drei Wochen in eine spastische über. Nach diesem Status Auftreten von häufigen, kurzdauernden Absencen, die zeitweise von Zuckungen begleitet waren. - Kurze Zeit nach diesem Hemi-Grand mal-Status täglich mehrfach heftigste Nickanfälle; Auftreten vor allem morgens nach dem Erwachen, aber auch öfters nach dem Mittagsschlaf. Nach Erhöhung der antiepileptischen Medikation Abnahme der Frequenz der Nickanfälle, nicht aber der Heftigkeit. Täglich 7 - 8 kleinere Nickanfälle oder absenceartige Zustände, alle zwei bis drei Tage einer der erwähnten heftigen Nickanfälle. Auffällige neurologische Befunde: Armbetonte spastische Hemiplegie links. Gang unsicher und ataktisch mit zahlreichen extrapyramidalen Hyperkinesien. Facialisparese links, zentrale Parese des linken Armes. Spastische Parese des

linken Beines mit gesteigertem Muskeltonus, Hyperreflexie und Spitzfußtendenz. Die Sprache ist verlangsamt und skandierend. EEG: Allgemeinveränderungen und Herdveränderungen über der gesamten rechten Hemisphäre mit Punctum maximum temporal und temporo-basal in Form einer schweren fokalen Dysrhythmie und einzelnen eingestreuten hypersynchronen Potentialen. Nach weiterer Modifizierung der antiepileptischen Medikation kurz nach dem Aufwachen noch zwei bis drei kleinere Nickanfälle bzw. absenceartige Zustände.

Ca.4 Jahre: Etwa 8 Nickanfälle/Tag, alle zwei bis drei Tage heftigste Nickanfälle oder fokale Anfälle, alle zwei bis drei Wochen psychomotorisch gefärbte Anfälle. Zunehmende Gangunsicherheit, Schläfrigkeit und Verlangsamung der Reaktionen. Bei Klinikaufnahme: Verwaschene Sprache, ständiges Speicheln, Rumpf- und Gangataxie, Nystagmus beim Blick nach links. EEG: Diskontinuierlicher hirnelektrischer Petit mal-Status. Bei genauer Beobachtung: Unzählige kurze Absencen einhergehend mit Trübung des Blickes und Blickwendung nach oben. Häufig auch Nickanfälle und blande Sturzanfälle.

4 1/2 Jahre: Weniger Anfälle, meist nach dem Erwachen, selten auch um die Mittagszeit und gegen Abend in Form einzelner Nick- bzw. myoklonischer Anfälle. Häufung an heißen, schwülen Tagen. Auch völlig anfallsfreie Tage. EEG: Zusätzlich zu den früheren Befunden jetzt hypersynchrone Aktivität fokal über der rechten Hemisphäre in Form eines sharp- und slow-wave-Fokus temporal rechts. Stetiges Verlieren von geistigen Funktionen. Ca.zwei Monate später: Verlängerung der Schlafphasen und bis zu drei großen Anfällen am Tag. EEG: Diskontinuierlicher hirnelektrischer Status.

5 Jahre: Weiterhin Absencen und große Anfälle. Daher ACTH-Kur, die zu einem psychoseähnlichen Zustand führte und deshalb vorzeitig abgebrochen wurde. - 10 Tage nach der ACTH-Kur einzelne, dann gehäuft auftretende myoklonisch-astatische Petit mal-Anfälle. - Bis zum Alter von 9 Jahren: Wechselnder Verlauf der Anfallserkrankung: Spontane, häufig aber auch in Verbindung mit Wetterfrontwechseln oder Infekten Tage währende Status epileptici minores mit zahlreichen, polymorphen kleinen Anfallsphänomenen. Sonst üblicherweise ein bis zwei kurze tonische Anfälle oder systematisierte Einzelmyoklonien. EEG: Seit dem Alter von 6 Jahren weitgehend konstant. Es entspricht einem (links-)seitenbetonten, teils kontinuierlichen, teils diskontinuierlichen hirnelektrischen Petit mal-Status. Der weitere Verlauf ist nicht bekannt.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Ausgeprägte Rindennekrosen mit Markschrumpfungen und entsprechender Ventrikelerweiterung im Bereich der rechten Hemisphäre mit Schwerpunkt frontal und occipital (einseitiges Alpers-Syndrom).

Mikroskopischer Befund: In der rechten Hemisphäre ausgedehnte und sehr schwere alte Kreislaufstörungen im Bereich der Konvexitätsrinde. Besonders intensiv in der Inselrinde, jedoch auch in sonstigen Rindenregionen polyzystische Veränderungen. Starke Gliafaserproliferation, selten verkalkte Nervenzellen. Wiederholt gemästete oder große, faserbildende Astrozyten. Keine thrombotischen Verschlüsse der intrakortikalen oder leptomeningealen Gefäße. Der Gyrus hippocampus und die Ammonshornformation sind gut erhalten, ebenso der Nucleus ruber und die Substantia nigra. Im Thalamus sehr deutliche Nervenzellverarmung und starke gliotische Reaktion in den lateralen Kernen. Das Putamen ist markarm

dort, wo es an die stark geschädigte Inselrinde angrenzt, jedoch ohne Gliareaktion. Am Übergang vom Sommerschen Sektor zum Subiculum an der geschädigten rechten Seite kleinerer herdförmiger Nervenzellausfall, während Endblatt und Sommerscher Sektor sonst ungeschädigt sind. Es besteht eine deutliche sekundäre Degeneration der rechten Pyramidenbahn.

Beurteilung

Rechtsseitiges Alpers-Syndrom (Polydystrophia progressiva) wahrscheinlich auf dem Boden perinataler Kreislaufstörungen, möglicherweise bei vorübergehendem Verschluß der rechten Arteria carotis interna. Sekundäre Pyramidenbahndegeneration. Keine Speicherkrankheit, keine Zeichen einer degenerativen oder entzündlichen Entmarkungskrankheit.

Fall 13 (ES 091/74)

15 Jahre, männlich. Keine Angaben über Schwangerschaft. Geburt und frühkindliche Entwicklung normal. Aufwachsen in einer asozialen Familie. Von 6 lebenden Geschwistern mindestens zwei minderbegabt. Geimpft gegen Pocken und Polio. Im Alter von 11 Monaten Heimunterbringung. Besuch der Sonderschule. Etwa ein Jahr vor dem Tode Wesensveränderung: Der Bub wurde schreckhaft, ängstlich und zog sich von den anderen zurück. Deutlicher dementiver Abbau. Ca. 4 Monate vor dem Tod erster großer generalisierter Krampfanfall. Wiederholung im Laufe der Monate etwa 6 bis 8 Mal. Dämmerattacken. Unter antikonvulsiver Therapie Sistieren der Anfälle, dafür aber blitzartiges Hinstürzen wie bei einem astatischen Anfall. Zwischenzeitlich psychomotorische Phänomene. Stark progrediente Demenz und Charakteränderung. Neurologisch: Vertikalnystagmus, passagere vertikale Blickparese. Unsicherheit bei den Koordinationsprüfungen. Pathologisches EEG mit hochgespannten Deltawellen mit kleinen Abläufen frontal bis occipital. Klinisch Bettlägerigkeit wegen Astasie, Bewußtseinstrübung, zeitweilig apallisch.

Extrapyramidale Störungen mit Salbengesicht und Schaukrämpfen. Adversiv-Anfälle. Weiterhin immer wieder Krämpfe. Zentraler Tod bei klinischem Verdacht auf subakut sklerosierende Panenzephalitis.

Anfälle

14 Jahre: Fragliche Absencen (läuft auf jemanden zu, setzt sich plötzlich auf den Boden, lächelt eine Weile stumm vor sich hin, steht nach einiger Zeit nach Zureden wieder auf).

14 3/4 Jahre: Erster großer Krampfanfall, Wiederholung der Anfälle im Laufe der Monate 6 bis 8 Mal. EEG: Dysrhythmie und Thetaeinstreuung sowie steilere Potentiale über allen Hirnpunkten. Antikonvulsive Behandlung, Sistieren der Anfälle. Blitzartiges Hinstürzen wie bei einem astatischen Anfall. Dämmerattacken. Psychomotorische Anfälle, die nicht näher beschrieben sind (möglicherweise nur aus dem EEG diagnostiziert).

2 Monate vor Tod: Adversiv-Anfälle. EEG zunehmend pathologisch durch hochgespannte Deltawellen mit kleinen Abläufen frontal bis occipital. Laufend weitere Krämpfe bis zum Tod.

Neuropathologie

Mikroskopischer Befund: In der Frontozentralregion innerhalb der Rinde entzündliche Gefäßwandinfiltrate, bei den subkortikal gelegenen Markanteilen weitgehende Entmarkung, auch hier entzündliche Infiltrate an den Markgefäßen. Starke Gliafaserproliferation. Die Nervenzellen in der Rinde sind weitgehend zugrunde gegangen; sie ist übersät von gemästeten Astrozyten. Diese befinden sich auch in den angrenzenden Markgebieten. Das Mark ist z.T. stark spongiös aufgelockert und nekrotisch. Die mediobasalen Schläfen-

lappenanteile einschließlich des Gyrus hippocampus und der Ammonshornformation sind vom Krankheitsprozeß weitgehend verschont. Occipital ebenfalls geringer ausgeprägte Veränderungen, aber immerhin ein deutliches Marködem. Das Kleinhirn ist fast nicht betroffen. Aus den Stammganglien nur ein Schnitt in Höhe der rostralen Anteile des Caudatumkopfes: Hier sehr intensive, perivaskuläre Infiltrate am Ausgang der inneren Kapsel zum frontalen Marklager. Nur leichte Beteiligung des Neostriatums. Ödematöse Auflockerung in den weißen Anteilen des Rückenmarkes, die Vorderhornzellen bieten das Bild einer primären Reizung.

Beurteilung

Panenzephalitis mit starker Beteiligung des Marklagers und Bevorzugung der Großhirnkonvexität. In Verbindung mit dem klinischen Bild und dem Verlauf handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um eine subakute sklerosierende Leukoenzephalitis van Bogaert.

Fall 14 (ES 244/76)

2 1/4 Jahre, männlich. Leichte Struma der Mutter. Erstes Kind. Spontangeburt nach unauffälliger Schwangerschaft. Neugeborenenperiode unauffällig. Mit 6 Monaten motorische Retardierung. Manifestation des Anfallsleidens mit 11 Monaten: Zittern der Arme und Beine, Steifmachen und ein starrer Blick sowie Zyanose mit etwa eineinhalb-minütiger Atemsperre. EEG: Durchgehender Herdbefund links parieto-occipital mit großamplitudigen Deltawellen ohne Krampfspitzen. Halbseiten-BNS-Krämpfe, Einleitung einer ACTH-Kur. Im Alter von einem Jahr Verdacht auf Virusenzephalitis. Laufend Anfälle, weitere psychomotorische Retardierung. Mit ca.eineinhalb Jahren hochfieberhafte Erkrankung mit zerebraler Symptomatik. Im EEG linksseitige Krampfpotentiale. Seit Abklingen der wahrscheinlichen Virusenzephalitis keine BNS-

verdächtigen Bewegungsabläufe mehr, nur einige Male Augenverdrehen und heftiges Atmen. Mit 2o Monaten fieberhafter Infekt mit einigen Anfällen von 5-1O Sekunden Dauer. Mit zwei Jahren wieder Fieber und leichte Krämpfe. Mittlerweile ganz geringer Fortschritt in der psychomotorischen Entwicklung. Zwei Wochen vor dem Tod Pharyngitis und Gastroenteritis mit Erbrechen und Durchfall. Die Fieberzustände gingen mit Krampfanfällen einher. Am Todestag auch Fieber bis 4O Grad. Plötzlicher Tod.

Anfälle

11 Monate: Manifestation des Anfallsleidens: Zittern der Arme und Beine, Steifmachen, starrer Blick, Zyanose, eineinhalb-minütige Atemsperre. Danach noch mehrmals auffälliges Schlucken und Blauwerden.

Ca. 1 Jahr: Zusätzlich Anfälle mit Augenverdrehen und tonisch-klonischen Anfällen. Pathologisches EEG: Herdbefund links parieto-occipital mit großamplitudigen Deltawellen, aber ohne Krampfspitzen. Später Allgemeinveränderungen mit wechselnden Seitenzeichen. Eine Woche später angedeutetes Hypsarrhythmiebild. Verdacht auf Enzephalitis nach EEG-Befund. Einleitung einer ACTH-Kur. Ständig sich wiederholende Anfälle folgender Ausprägung: Der linke Arm wird ruckartig angebeugt, Kopf nach links gedreht, Augen nach links gewendet, der rechte Arm überstreckt, dabei Innenrotation des Armes. In abgemilderter Form Auftreten dieser Bewegungen auch an den Beinen. Dauer zwei bis drei Sekunden, Wiederholung im Abstand von 1o-3o Sekunden. Deutung als Halbseiten-BNS-Krämpfe.

1 1/12 Jahre: Keine der beschriebenen Halbseiten-BNS-Krämpfe mehr, jetzt häufiges Zurückwerfen (-fallen?) des Kopfes mit fraglicher Augendeviation. Gesteiger-

te motorische Unruhe bei Bewußtseinsstörung. Im EEG keine Krampfpotentiale oder Seitendifferenzen, insgesamt unregelmäßig. Einige Tage später: Über der gesamten linken Hemisphäre große Krampfpotentiale, die eine gewisse Rhythmik aufweisen. Dieser Befund stützt den Verdacht einer Enzephalitis. Weiterhin kleine Anfälle mit Seitendeviation.

1 2/12 Jahre: Zwei Tage lang mehrere Stunden andauernde Zustände von Somnolenz mit ständiger Blickdeviation. Keine Krampfpotentiale im EEG. Einige Monate lang weniger Anfälle, Nachlassen des Kissenbohrens.

1 5/12 Jahre: Während eines fieberhaften Infektes leichte Krämpfe in Form von Zuckungen beider Arme. Im EEG etwas erhöhte Krampftätigkeit. Bis auf einige Male Augenverdrehen und heftiges Atmen keine BNS-verdächtigen Krampfabläufe in den nächsten 4 Monaten.

1 8/12 Jahre: Im Verlauf eines fieberhaften Infektes mehrere Anfälle: Blickdeviation nach rechts oben und zyanotische Lippen etwa 5-10 Sekunden lang. Zwei Monate später erneut Fieber mit leichten Anfällen in Form von leichtem Schlucken. Nach Angaben der Mutter seien diese Anfälle weniger schwer als die vorangehenden gewesen. Zwei Wochen vor dem Tod: Fieberzustände in Verbindung mit Krampfanfällen. Plötzlicher Tod.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Ausgedehnte alte Nekrose parieto-occipital rechts mit Zeichen einer alten hämorrhagischen Infarzierung. Frische Blutungen in der linken Hemisphäre mit Bevorzugung der Inselrindenregion des Putamens. Ausgeprägter asymmetrischer Hydrocephalus internus. Verdacht auf ältere Subarachnoidalblutungen. Hydrops und Fibrose der Meningen.

Mikroskopischer Befund: Ausgedehnteste ältere Nekrosen der bereits makroskopisch nekrotisch erscheinenden Partien der Großhirnrinde. Entweder klein- bis grobzystische Nekrosen der gesamten Rindenbreite einschließlich der subpialen Regionen oder Koagulationsnekrose mit liegengebliebenen nekrotischen Massen. Sowohl innerhalb der Meningen als auch im Hirninneren zahllose Venen und Arterien, die vollständig thrombotisch verschlossen sind. Nicht selten ist Rekanalisation zu beobachten. Diese Nekrosen sind nicht nur im nekrotischen Gebiet, sondern auch über Rindenabschnitten, in denen die Rinde noch relativ gut erhalten ist. In den Stammganglien kleinere isolierte Nekrosebereiche in der inneren Kapsel nahe des Thalamus. Das Parenchym der Stammganglien ist, wie auch das der nicht von der Nekrose befallenen Rindenpartien, unauffällig. Nur einzelne eingestreute ischämische Nervenzellen. In der Hippocampusrinde nur relativ geringfügige Zellichtungen im Endblatt und im Sommerschen Sektor, begleitet von einer leichten astrozytären Gliose. Ähnliche Verhältnisse im Zahnkern des Kleinhirns, allerdings ist hier die Mehrzahl der Nervenzellen ischämisch verändert. Ganz gut erhaltene Purkinjezellen mit nur terminaler ischämischer Zellschädigung. Etwas lockere Körnerzellschicht. Über den Kleinhirnrindenabschnitten da und dort thrombotische Gefäßverschlüsse der Meningen.

Beurteilung

Ausgedehnte Thrombosierungen unterschiedlichen Alters, meist aber älteren Datums im Bereich zahlreicher leptomeningealer und intrazerebraler Venen und Arterien, z.T. mit Rekanalisation. Schwere alte Rinden-Marknekrosen, vor allem parieto-occipital rechts. Frische hämorrhagische Infarzierungen und frische Massenblutungen in der linken Hemisphäre.

Fall 15 (ES 434/75)

8 Jahre, weiblich. Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Die Geburt sei "verpfuscht" worden, weil keine Sectio gemacht worden sei. Das Kind war 10 Stunden asphyktisch. Verzögerte statomotorische und psychische Entwicklung. Freies Sitzen mit einem Jahr, freies Laufen mit 5 1/2 Jahren. Mit 6 Jahren Einzelworte. Infantile Zerebralparese (vorwiegend hypoton-ataktische Tetraparese mit bulbärer Symptomatik und geringen Pyramidenbahnzeichen). Mit 7 Jahren erster Anfall aus dem Schlaf, der sich zweimal wiederholte. Zwei Wochen später Wiederholung des Anfalls, diesmal mit Kloni. Einige Wochen später absenceartiger Zustand. Starke Wesensveränderung nach Mylepsintherapie. Neurologischer Befund: Makrozephalie, Brachyzephalie. Im Bereich der Hirnnerven schlaffe mimische Muskulatur und Kaumuskulatur. Ständige Salivation, zunehmend bei Erregung. Hypomimie. Lebhafter Masseterreflex. Breitbeiniger, tapsender Gang bei nicht abrollbarem Fuß. Reduzierter Muskeltonus. Doppelseitiger Babinski. Sehr ungeschickte feinmotorische Abläufe. Gestörte Gleichgewichtsfunktionen im Stehen und Gehen. Psyche: Kontaktbereites, freundliches, meist gut gelauntes Kind mit erheblicher geistiger Behindung (IQ unter 40). Ca.ein halbes Jahr vor dem Tod: Abortiv-Anfall. Laufende Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei mehrere Monate anhaltendem Status mit stuporösem Verhalten und multilokulären Myoklonien und fast täglich 1-3 tonischen Anfällen. Verlust psychomotorischer Funktionen. Hypostatische Bronchopneumonie, Atemstillstand, Tod.

Anfälle

7 Jahre: Erster Anfall aus dem Schlaf: Ungewohntes Schreien, tonische Streckung des Körpers bei gebeugten Armen. Dauer ca.eine halbe Minute. Rezidiv nach 5 Minuten, nach ein paar weiteren Minuten das zweite Rezidiv. Nachschlaf.

2 Wochen später: Morgens ähnlicher Zustand, diesmal mit Kloni.

7 1/2 Jahre: Beim Füttern plötzlich verstärktes Speicheln, Zyanose, Erschlaffung des Körpers und Reaktionslosigkeit. EEG: Verlangsamung der Grundaktivität besonders über den hinteren Schädelpartien in Form rhythmischer Theta-Delta-Aktivität. Im Schlaf-EEG epileptogener Fokus zunächst links fronto-präzentral, bei späteren Untersuchungen auch ein weiterer Fokus unabhängig davon über der rechten Hemisphäre. Selten kam es zu Generalisierung hypersynchroner Entladungen.

5 Monate vor dem Tod: Abortiver Anfall: Das Kind warf den neben ihm stehenden Stuhl um, hielt die Arme tonisch nach vorne gestreckt und den Kopf nach vorne geneigt, die Bulbi waren nach oben verdreht. Keine Zyanose, keine Kloni. Trotz veränderter Medikation (Tegretal) weiterhin multifokale epileptogene Aktivität bei unveränderter Allgemeinveränderung der Grund-Aktivität im Schlaf-EEG. Klinische Beurteilung der Anfälle: Multifokale Epilepsie mit rezidivierenden Abortiv-Grand maux. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Wach- und Schlaf-EEG spike-wave-Status, klinisch mit stuporösem Zustand verbunden, der nur selten unterbrochen wurde. Trotz Ausschöpfung aller medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten keine Verbesserung des Zustandes. Der Status war begleitet von multilokulären Myoklonien und fast täglichen ein- bis dreimaligen, milde verlaufenden tonischen Anfällen.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Zustand nach Meningitis? Starke Fibrose der weichen Hirnhäute. Verdacht auf Kleinhirnrindenatrophie.

Mikroskopischer Befund: Deutliche Verbreiterung und Fibrosierung der Leptomeningen, vor allem über der Konvexität. Innerhalb des Subarachnoidalraumes verschiedentlich Anreicherung von Histiozyten und Monozyten mit eingestreuten kleinen Lymphozyten. Ausdifferenzierte Schichtenbildung der Rinde, allerdings vielfach in Verbindung mit einer ausgeprägten Säulendeformation der Nervenzellen. In den Thalami und im Globus pallidus etwas ungleichmäßiger Nervenzellbestand mit - vor allem auch im Pallidum - einer leichten Vermehrung von Astrozyten. In der Kleinhirnrinde ein deutliches Hervortreten der Glomeruli cerebellosi bei gut erhaltener Körner- und Purkinjezellschicht. Einlagerung von Axonschwellungen in die Bergmann-Glia und die dieser benachbarten Körnerzellschicht. Im Nucleus dentatus wiederholt eingestreute ischämische Nervenzellen bei allgemein unregelmäßigem Bestand mit einer Vermehrung von Astrozyten. Gleiches gilt für die unteren Oliven, die da und dort Gliazellhäufchen aufweisen. Starke Venenstauung bei sonst unauffälligen Gefäßen. Im Bereich des Vestibularis-Kerngebietes vereinzelt Axonschwellungen (präsynaptische Axonschwellungen?). Im Bereich der Seitenventrikel Verbreiterung der subpialen Schicht unter einem gut erhaltenen Ependym. Keine Ausfälle im Bereich beider Ammonshornformationen. An kleinen intrazerebralen Venen ganz vereinzelt Lymphozyteninfiltrate.

Beurteilung

Meningealfibrose (Zustand nach Meningitis?). Kleinhirnrindenschädigung mit Axonschwellungen in den Korb- und Golgineuronen (Interneuronenatrophie?).

Fall 16 (ES 395/71)

3 1/4 Jahre, weiblich. Eltern blutsverwandt (Vetter/Base ersten Grades). Diskordanter Zwilling. Über Schwangerschaft liegen keine Angaben vor (3.Schwangerschaft nach

zwei vorhergegangenen Aborten in Mens IV). Geburt unauffällig. Völlig normale Entwicklung in den ersten drei Lebensmonaten. Dann - mit Beginn der Anfälle - Rückschritt der psychomotorischen Funktionen. Die Anfälle äußerten sich in generalisierten rhythmischen ca. 2 Sekunden-Myoklonien mit gelegentlichem Übergang in Grand mal-Anfälle. Keine Anfallsfreiheit mit den üblichen Antiepileptika. Bei dem weiteren prozeßhaften Verlauf wechselnde neurologische Befunde mit inkonstant nachweisbarer extrapyramidaler Pyramiden- und Hirnnervensymptomatik (zeitweilig auftretende Ptose, Strabismus convergens sowie angedeutete Spastik der unteren Extremitäten, Steigerung des ASR). Zunehmende Störung des Schluckaktes. Konstante erhebliche Muskelhypotonie. Zeitweilig erhebliche choreo-athetotische Bewegungsabläufe. Allmählich auftretende, nicht medikamentös bedingte Hypersalivation. Im Luftenzephalogramm Hinweis auf fortschreitende Hirnatrophie linksbetont. Während des eineinhalbjährigen Krankenhausaufenthaltes bis zu ihrem Tod erkrankte die kleine Patientin immer häufiger an Infekten der oberen Luftwege, woran sie schließlich auch starb. - Die gleiche Anamnese hat auch der weibliche Zwilling, der einen Tag später verstarb.

Anfälle

3 Monate: Anfallsbeginn: Generalisierte rhythmische 2-Sekunden-Myoklonien mit gelegentlichem Übergang in Grand mal-Anfälle. Die Myoklonien waren von wechselnder Intensität ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins. Willkürbewegungen konnten während leichterer Myoklonien weitergeführt werden. Anfänglich waren die Myoklonien durch taktile Reize aktivierbar. Übergang in Grand mal-Anfälle ohne tonische Phase möglich. Später waren die Myoklonien unsystematisch und irregulär und verschwanden unter Brom-Therapie fast vollständig. EEG: Insgesamt 24 Untersuchungen mit grundsätzlich gleichem Befund: Über sämtlichen Ableitungs-

punkten ein bilateral synchrones, sehr regelmäßiges 2-Sekunden sharp-slow-wave-Muster. Inkonstant ergeben sich Lateralisierungen nach der einen oder anderen Seite. Unter den verschiedenen Therapien verschwinden die hypersynchronen Potentiale und es erscheint eine irreguläre Theta-Delta-Aktivität. Keine Herde, keine Photosensibilität.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Leichte bräunliche Tönung im Bereich der Medullaregion. Oberflächliche Rindenschädigung zentral links: Alte Narbe von einer Hirnbiopsie. - Beim Frontalschnitt in Höhe der Corpora mamillaria eine feine rostbraune Verfärbung, die mantelförmig ein Gefäß des linken Thalamus umgibt. Auf der gegenüberliegenden Schnittfläche in Höhe des Nucleus ruber findet sich im Bereich des Ansatzes des Plexus des dritten Ventrikels an der Lamina striae terminalis eine rostbraune Verfärbung, die auch wenige Millimeter in das angrenzende Thalamusgewebe übergreift.

Mikroskopischer Befund: In der Rinde zentral links alte Narbe (s.o.). Im frontalen Rindenbereich eine leichte, unmittelbar subkortikal gelegene Markscheidenaufhellung, verbunden mit einer leichten Gliose. Über dem rechten Thalamus unmittelbar unter den Anhaftpunkten des Plexus in Höhe des Nucleus ruber eine alte Narbe, die vom Ependym aus in die ventrikelwärtigen Bereiche des Thalamus einstrahlt. Hier sind die Nervenzellen zugrundegegangen, es besteht eine Fasergliose. Auf der gegenüberliegenden Seite eine größere, kugelförmig zwei relativ größere Venen umgebende Narbe, die ebenfalls eine dichte Fasergliose zeigt. Zahlreiche im Narbengebiet liegende Nervenzellen sind mitsamt ihren Dendriten verkalkt mumifiziert. In unmittelbarer Nähe bzw. am Rand dieser Narbe dicht beieinanderliegende, stark gestaute Venen.

Beurteilung

Alte Narben in Rinde und angrenzendem Mark der linken Zen-

tralregion sowie ventrikelnahe in beiden Thalami. Die beiden letzteren könnten durch eine perinatale passagere Störung des venösen Abflusses über die Vena galeni bzw. die Venae striae terminales verursacht sein.

Fall 17 (ES 050/79)

2 Jahre, männlich. Unauffällige Schwangerschaft und Geburt. Mit ca. einem Jahr nach einer Masern-Mumps-Impfung Fieberkrämpfe. Mit ca. eineinhalb Jahren Treppensturz. Zunächst unauffällig, einige Tage darauf großes Schlafbedürfnis und Temperaturerhöhung, Kopfzwangshaltung alternierend nach links oder rechts, erregt und ängstlich, leicht wackeliger Gang, links unvollkommener Lidschluß. Neurologischer Befund: Blickwendung nach rechts, Ataxie, kein freies Sitzen. Muskeltonus der oberen Extremitäten erhöht. EEG: Mittelgradige Allgemeinveränderungen. Nachweis einer Raumforderung (Ependymom) subkortikal rechts im parieto-occipitalen Marklager mit erweitertem Ventrikelsystem. Zunehmende Bewußtseinstrübung, Babinski beidseits, erhöhter Muskeltonus in den oberen Extremitäten bis zum klonusartigenZittern. Krämpfe. Einige Monate nach Bestrahlung wesentliche Besserung des Kleinen: Klares Bewußtsein, kein Zittern mehr, keine Blickdeviation, Blutdruck wieder normal, ebenso die Temperaturen, keine Tachykardien mehr, aber Amaurose. Ca. drei Wochen vor dem Tod erneut Kopfzwangshaltung, müde und ängstlich, ist zweimal nach links umgefallen (keine Krämpfe). Zunehmende Bewußtseinstrübung, Temperaturerhöhung, krasse Pulsschwankungen. Dann Streckkrämpfe und beidseitiges Zittern der Arme. Im Sektionsantrag werden noch Absencen erwähnt. Keine Angaben über den Tod.

Anfälle

Ca. 1 Jahr: Fieberkrämpfe nach Masern-Mumps-Impfung.

1 1/2 Jahre: Klonusartiges Zittern in der oberen Extremität und Krämpfe. EEG: Mittelgradige Allgemeinveränderung in Form eines schlecht ausgeprägten Grundrhythmus, vorherrschend langsamere Frequenzen.

Ca. 1 Woche später präfinal erneut beidseitiges Zittern der Arme, fragliche Absencen, Streckkrämpfe.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Ausgedehnter Tumor (Ependymom) im Bereich der rechtsseitigen Stammganglien mit Übergang auf den Hirnstamm und die rechte Kleinhirnhemisphäre. Starker Hydrozephalus internus. Verdacht auf Tumorzellabsiedelungen in die Leptomeningen über Kleinhirn und Brücke sowie innerhalb des Ventrikelsystems.

Mikroskopischer Befund: Kalkgranula innerhalb und außerhalb des Tumorgewebes. In dessen Umgebung stark ödematös aufgelockertes Markgewebe mit reaktiver Gliazellvermehrung.

Beurteilung

Malignes Ependymoblastom mit Einbruch in die Liquorräume und dortiger Metastasenbildung.

Fall 18 (ES 246/74)

1 1/3 Jahre, männlich. Spontangeburt nach unauffälliger Schwangerschaft. Schlechtes Trinken in der Neugeborenenzeit. Mit 6 Monaten Verlust erworbener psychomotorischer Funktionen, Schwäche der linken Körperhälfte, Nystagmus, fragliche Anfälle: Das Kind macht sich steif und wirft dabei den Kopf in den Nacken. Zeitweise starkes rhythmisches Wackeln mit dem Kopf. Unauffälliges Ruhe-EEG. Spasmus nutans. Mit ca.einem Jahr Blicklähmung rechts, Apathie mit zeitweiliger Bewußtseinstrübung. Muskelhypotonie mit Ataxie und Intentionstremor; zwischendurch auftretende Myoklonien und beidseitig ausgeprägter Spontanbabinski. Mit 14 Monaten

unterschiedlich ausgeprägte Muskelparesen mit Betonung einer Abduzenparese links, Optikusatrophie beidseits. Myorhythmie-Syndrom besonders in der Gesichts- und Schlundmuskulatur, der Muskulatur des rechten Armes und Beines sowie der Atemmuskulatur. Hypersalivation, Intubation und Beatmung. EEG: Allgemeinveränderung im Sinne einer Grundrhythmusverlangsamung. Am Tag vor dem Tode hohes Fieber und 5-minütiger Atemstillstand mit Zyanose. Mehrfach generalisierte Krampfanfälle. Bradykardie, Asystolie.

Anfälle

6 Monate: Fragliche Anfälle: Das Kind macht sich steif und wirft dabei den Kopf in den Nacken. Unauffälliges Ruhe-EEG.

Ca. 1 Jahr: EEG: Allgemeinveränderungen.

1 Tag vor dem Tod: Mehrfach generalisierte Krampfanfälle.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Verdacht auf M.Leigh, Verdacht auf Kleinhirnrindenatrophie.

Mikroskopischer Befund: Auf den Schnitten durch die rostralen Stammganglienanteile unter dem Ventrikelependym eine nicht auf die Kerngebiete übergreifende Abblassung und feinspongiöse Auflockerung des Gewebes. Auf den Schnitten durch die kaudaleren Stammganglienanteile in der Umgebung des dritten Ventrikels, besonders in den hypothalamischen Gebieten, der Substantia nigra und der Aussparung der Corpora mamillaria intensive Gewebsauflockerung mit Markscheidenabblassung und eine starke Proliferation von Kapillaren und kleinen Venen. Diese Veränderungen verdichten sich in der Vierhügelregion, den Schnitten durch Brücke und verlängertes Mark im Bereich der Haubenregion. Hier - unter gleichem Bild - starke Auflockerung der Kerngebiete. In einer der beiden Oliven Übergang von feinspongiösen Veränderungen in eine kleinzystische Degeneration. Auch hier zwischen Markmaschen noch gut erhaltene Nervenzellen.

Beurteilung

Subakute infantile nekrotisierende Enzephalopathie (M.Leigh).

Fall 19 (ES 343/77)

11 Tage, männlich. 41-jährige gesunde Mutter mit ungünstiger geburtshilflicher Anamnese (Fehlgeburt im dritten Monat; eine Sectioentbindung von Kind mit grobschlägigem Tremor, das nach 10 Stunden verstarb. - Obduktion: Kleinhirnaplasie; Frühgeburt in der 29.SSW. Das Kind verstarb ebenfalls). Jetzige Schwangerschaft komplikationslos, nur seien die Kindsbewegungen in ungewöhnlich heftigen Serien abgelaufen. Sectio zum errechneten Termin. Schon im ersten Augenblick frequente klonische Zuckungen aller Extremitäten. Apgar 7/7/9. Die klonischen Zuckungen waren durch Halten des Kindes stoppbar, doch dann entstand extreme Muskelhypertonie ("brettsteif").Unter Medikation etwas geringere Krampfneigung. Am dritten Lebenstag im Verlauf klonischer Krämpfe anhaltende Apnoe mit Zyanose und Herzverlangsamung. Intubation. Am Todestag neuer schwerer Anfallsstatus mit zentraler Dysregulation. Herzstillstand.

Anfälle

1.Lebenstag: Sofort nach der Geburt frequente klonische Zuckungen aller Extremitäten. Generalisierte Kloni.

3.Lebenstag: Erneute Serie klonischer Krämpfe. Dabei anhaltende Apnoe mit Zyanose und Herzverlangsamung. Intubation.

Todestag: Schwerer Anfallsstatus mit zentraler Dysregulation.

Neuropathologie

Makroskopischer Befund: Systemdegeneration des Kleinhirns unter wahrscheinlicher Beteiligung von Kleinhirnrinde, inneren Kleinhirnkernen und unteren Oliven.

Mikroskopischer Befund: Auf den Schnitten durch verschiedene Höhen des verlängerten Marks und auf der Brücke fällt die stark prominente Pyramidenbahn beidseits auf, oberhalb derer die ventro-laterale Oberfläche eine deutliche Einkerbung an der Stelle besitzt, an der normalerweise die unteren Oliven prominieren. Diese sind angedeutet zu sehen, aber wesentlich kleiner als normal mit extremer Verarmung an Nervenzellen. Die Nebenoliven sind ebenfalls nur angedeutet sichtbar. Eine spongiöse Auflockerung findet sich im Bereich der Nuclei fasciculi cuneati. Die Fibrae olivocerebellares sind kaum dargestellt. Extrem atrophisch sind die Brückenfußregionen. Extrem schmal ist ferner das Brachium conjunctivum. Im Bereich der Substantia nigra deutliche Gliazellvermehrung bei gleichzeitiger Markscheidenverarmung. Rarefizierung (Hypoplasie?) der Nigrazellen. Ähnliches gilt für den Nucleus ruber, der nicht eindeutig abgrenzbar ist. Massive Keimzellanreicherung in der Area adolfactoria. Keine Zeichen hypoxischer Nervenzellschädigungen. Atypische Ausbildung des Corpus geniculatum mediale, dem die typische Schichtenbildung fehlt.

Beurteilung

Olivo-ponto-cerebellare Atrophie mit Beteiligung des Niger-Ruber-Systems. Mikrodysplasien im Caudabereich.

Fall	Erster Anfall	Sterbe-alter	Perinatal-schaden	Anfallsformen (führende Form in ⊕) (Status = St)								Neuropathologische Diagnose	Amm. horn-schaden
				BNS	myoklon.-astat.	ton.	klon.	ton.-klon.	psycho-motor.	Ad-versiv	myo-klon.		
1	2.Tag	1 1/2 J.		⊕ St		+	+	+St			+	Orthochromatische Leukodystrophie	
2	6.Mt.	1 1/2 J.		⊕		+						M. Krabbe	+
3	2.Mt.	1o Mt.		⊕				+		+		Heterotopien, Pachygyrien	+
4	2.Tag	2 3/4 J.	+	⊕ St		+		+			+	Status marmoratus, Thalamus- und Kleinhirnschaden	+
5	2.Mt.	1 3/4 J.		+			⊕ St					M.Niemann Pick C	
6	1t.Mt.	1 1/2 J.	+	⊕								Infant. spongiöse Dystrophie	+
7	1.Tag	1 1/2 J.	+	⊕		+						Ulegyrien, Meningealvarikose, Pachygyrien	
8	1.Mt.	5 1/2 W.	+	⊕		+	+					Dissemin. Nervenzellschäden mit frischer Gliareaktion (hypoxisch)	
9	2.Mt.	3 J.	+	+			+				⊕	Kleinhirn-Ruber-Atrophie	+
1o	3 J.	11 J.			⊕			+ St				Pellagroide Encephalopathie	
11	1.Tag	16 J.	+			⊕			+			Ulegyrien und Thalamus-Narben	
12	1 1/2 J.	9 J.		+ RM-St.	⊕ St		+	+ Hemi-St	+			Alpers-Syndrom	+
13	14 J.	15 J.			Impulsiv Petit mal			+	+	⊕		van Bogaertsche SSPE	
14	11 Mt.	2 3/4 J.		⊕				+		+		Thrombot. Rinden-Marknekrosen	
15	7 J.	8 J.	+			+		+			⊕ St	Kleinhirnatrophie	
16	3 Mt.	3 3/4 J.	+					+			⊕	Ulegyrien und Thalamusnarben	
17	1 J.	2 J.				+	⊕					Ependymoblastom (Hirnstamm)	
18	6 Mt.	1 1/4 J.		+				+			⊕	M.Leigh	
19	1.Tag	11. T.	+				⊕ St					Multisystem-Atrophie (olivo-ponto-cerebellar)	

Tabelle 1

Fall	Statusart	Neuropathologie
1	Serien von BNS-Krämpfen manchmal auch grand mal-Staten	Orthochromat.Leukodystrophie
4	den ganzen Tag Blitzkrämpfe etwa 10 mal in der Minute	schwere, alte, vermutlich perinatal hypoxisch bedingte Kreislaufschäden mit Schwerpunkt in den Thalami
5	Zusammenziehen, Verdrehen der Augen Zucken mit Armen u.Beinen, dabei lautes Schreien, Dauer 1-2 Min., Wiederholung alle 3 Minuten.	M.Niemann-Pick C
10	Status epilepticus majores et minores	Pellagroide achromatische, neuronale Dystrophie mit Schwerpunkt der Veränderungen in den unteren Oliven, dem Zahnkern und der Kleinhirnrinde (Mangelernährungssymptome?)
12	2 Tage lang völlig unbeeinflußbarer linksseitiger Hemi-Grand-mal-Status; im EEG zwei Jahre später diskontinuierlicher Petit mal-Status über Monate; weiterhin ofttagelange Status epileptici minores	rechtsseitiges Alpers-Syndrom
15	im EEG: spike-wave-Status, klinisch stuporöser Zustand, von mutilokulären Myoklonien begleitet und fast täglichen (1-3 mal) tonischen Anfällen	Kleinhirnrindenatrophie
19	schwerer Status (klonisch?)	Multisystematrophie mit olivo-pontocerebellarer Beteiligung

Tabelle 2

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung werden in diesem Kapitel ausschliesslich in tabellarischen Übersichten ohne erläuternde Kommentare dargestellt. Die Kommentierung erfolgt im Diskussionsteil.

1.) Anfallsformen

Unter den 19 Fällen finden sich Blitz-, Nick-, Salaam-Krämpfe (infantile Spasmen), myoklonisch-astatische Anfälle, atypische myoklonische, tonische, klonische sowie generalisiert tonisch-klonische Anfälle, ferner je einmal psychomotorische, Adversiv- und Impulsiv-Petit mal-Anfälle. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, kommen dabei nicht selten Kombinationen verschiedener Anfallsformen vor. Berücksichtigt man nur die führenden Anfallsformen, so ergibt sich folgende Verteilung:

- 8 Fälle mit Blitz-, Nick-, Salaam-Krämpfen,
- 2 Fälle mit myoklonisch-astatischen Anfällen,
- 4 Fälle mit atypischen myoklonischen Anfällen,
- 1 Fall mit tonischen Anfällen,
- 3 Fälle mit klonischen Anfällen und
- 1 Fall mit Adversiv-Anfällen

In keinem der 19 Fälle sind generalisierte tonisch-klonische Anfälle führendes Symptom entsprechend den gewählten Selektionskriterien.

Im Hinblick auf die Frage möglicher Krampfschädigungen ist eine Übersicht über diejenigen Fälle, die einen Status epilepticus durchgemacht haben, bedeutungsvoll. Diese Fälle sind in der Tabelle 2 aufgelistet und den neuropathologisch gesicherten Diagnosen gegenübergestellt. Diese Tabelle 2 ergänzt insofern die Tabelle 1, in der folgende Informationen über die 19 untersuchten Fälle schematisch zusammengefasst wurden:

- Zeitpunkt des Auftretens der ersten Anfälle
- Sterbealter
- wahrscheinliche Perinatalschädigung
- Anfallsformen (führende Form von Kreis umgeben)
- neuropathologische Diagnosen der Grundkrankheit.

2.) Altersverteilung

a) Alter bei Manifestation:

Neugeborene (1.-7.Tag)	5 x (Fall 1,4,7,11,19)
Säuglinge (2.Woche-12 Monate)	10 x (Fall 2,3,5,6,8,9, 14,16,17,18)
Kleinkinder (2.-5.Lebensjahr)	2 x (Fall 1o,12)
Schulkinder (ab 6.Lebensjahr)	2 x (Fall 13,15)

b) Sterbealter

Bis zu 1 Jahr	3 x (Fall 3,8,19)
2 bis 3 Jahre	9 x (Fall 1,2,4,5,6,7, 14,17,18)
4 bis 1o Jahre	4 x (Fall 9,12,15,16)
11 bis 16 Jahre	3 x (Fall 1o,11,13)

3.) Neuropathologische Grundkrankheiten

Stoffwechselkrankheiten	6 x (Fall 1,2,5,6,1o,18)
Systematrophien des Kleinhirns	3 x (Fall 9,15,19)
Vaskulär-zirkulatorische Schäden	2 x (Fall 12,14)
Missbildungen	1 x (Fall 3)
Tumor	1 x (Fall 17)
Panenzephalitis	1 x (Fall 13)

Unabhängig von diesen führenden Grundkrankheiten lagen - vereinzelt auch kombiniert mit solchen Grundkrankheiten - Schwangerschaftskomplikationen und/oder Perinatalschäden vor.

Fall	Schwangerschaftskomplikation	Geburtskomplikation	Neuropatholog.Diagnose
1	Appendektomie Mens III	-	Orthochromat.Leukodystrophie
3	Gallenkoliken, schwere Blutungen	-	Heterotopien, Pachygyrien
4	Cervixinsuffizienz Mens IV Shirodka-Operation. Äussere Wende (missglückt)	Nabelschnurumschlingung Sectio. Keine Spontan-atmung	Status marmor., Thalamus- und Kleinhirnnarben
5	Harnwegsinfektion Mens VII	-	M.Niemann Pick
6	Hydramnion	-	Infant.spong.Dystrophie
7	?	Frühgeburt (2.Zwilling tot)	Multiple Missbildungen und Ulegyrien
8	Hydramnion	Plazentainfarkt, Asphyxie	Frische Hypoxieschäden
9	-	Vakuumextraktion über 17 Std. bei primärer Wehen-schwäche	Kleinhirn-Ruber-Atrophie
11	-	Übertragung, Sectio, Neugeborenen-Krämpfe	Rinden- und Thalamusnarben
15	-	1o-stündige Asphyxie	Kleinhirnatrophie
16	-	Zwillingsgeburt	Rinden- und Thalamusnarben
19	Serien heftigster Kindsbewegungen (intrauterine klon.Anfälle?) in letzten Schwangerschaftswochen	Apgar 7/7/9 klonische Anfälle ab Geburt	Multisystematrophie

Tabelle 3

Schwerpunkt der morphologischen Schäden

	Führende Anfallsformen	Diffuse Schädigungen: R	Stgl	Mark	Klh	Lokale Schädigungen: Ah	Tegmentum	unt. Oliven	Diagnose
1	BNS (Gm-St)			⊕	+				Orthochromat.Leukodystrophie
2	BNS			⊕	+	+		+	M. Krabbe
3	BNS	⊕				+		+	Heterotopien, Pachygyrien
4	BNS St		⊕		+	+			Status marmoratus, Thalamus- und Kleinhirnnarben
5	Klon.St	⊕	+		+				M.Niemann-Pick C
6	BNS	⊕				+			Infant.spongiöse Dystrophie
7	BNS	⊕	+					+	Ulegyrien, Meningealvarikose, Pachygyrien
8	BNS		⊕		+			+	Dissemin.Nervenzellschäden mit frischer Gliareaktion (hypoxisch)
9	BNS	(+)			⊕	+	+		Kleinhirn-Ruber-Atrophie
10	Myoklon.-astat. (Gm-St)				(+)			⊕	Pellagroide Encephalopathie mit Olivenschädigung
11	Ton.	⊕	+						Ulegyrien und Thalamusnarben
12	Myoklon.-astat. St	⊕	+			+			Alpers-Syndrom
13	Adver.	⊕	+	(+)					van Bogaertsche SSPE
14	BNS	⊕	+		(+)	+			Thrombot.Rinden-Marknekrosen
15	Myoklon. St				⊕				Kleinhirnatrophie
16	Myoklon.	⊕	+						Ulegyrien und Thalamusnarben
17	klon.		⊕		(+)		+		Ependymoblastom (Hirnstamm)
18	Myoklon.		(+)				⊕		M. Leigh
19	klon. St				⊕			+	Multisystem-Atrophie (olivo-ponto-cerebellar)

⊕ Führender Befund
\+ Deutlicher Befund
(+) Leichtere Schädigung
St = Status

R = Grosshirnrinde
Stgl = Stammganglien
Klh = Kleinhirn
Ah = Ammonshorn

Tabelle 4

Schwangerschaftskomplikationen 8 x (Fall 1,3,4,5,6, ,8,19)
Geburtskomplikationen 8 x (Fall 4,7,8,9,11,15,16,19)

In 3 Fällen bestand eine Kombination von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Fall 4, ,8, ,19)(s.Tabelle 3).

4.) Familiäre Anfallsbelastung

Bei 4 Fällen hatte mindestens ein Geschwisterkind ebenfalls unter Anfällen gelitten. Es handelt sich um folgende Fälle:

Fall	Krampfart	Diagnose	Geschwister-erkrankung
3	BNS-Krämpfe; general.Anfall	Missbildungen	Bruder
5	klon.Anfälle	Niemann-Pick Typ C	2 Geschwister
9	BNS-Krämpfe; general.ton.-klon. und myoklon.Anfälle	Kleinhirn-Ruber-Atrophie	Schwester Neugeborenen-krämpfe (weitere Entwicklung normal)
1o	myoklon.astat. Anfälle	Morbus Krabbe	Schwester

5.) Morphologische Schäden (Diagnosen und Herdverteilung)

Die Tabelle 4 orientiert synoptisch über

- die führenden Anfallsformen
- den Schwerpunkt der morphologischen Schäden und
- die neuropathologisch gesicherte Diagnose.

Dabei werden auf Grund entsprechender mikroskopischer Untersuchungen der genannten Hirnregionen überwiegend herdförmig auftretende Schädigungen (Ammonshorn, untere Oliven, Tegmentum) von das Gehirn diffus treffenden Schädigungen (Grosshirnrinde, Stammganglien, Marklager, Kleinhirn) unterschieden. Die jeweils führenden Befunde wurden durch einen Kreis hervorgehoben.

Gruppiert man nach den überwiegenden Schädigungsorten, so ergibt sich bei der Zuordnung zu den führenden Anfallsformen folgendes Bild:

a) Diffuse Markerkrankungen (2 x)

- BNS	Fall 1
- BNS	Fall 2

b) Diffuse Schädigungen der grauen Substanz (9 x)

bedingt durch Stoffwechselkrankheiten

- klonische Anfälle	Fall 5
- BNS	Fall 6
- Adversiv-Anfälle	Fall 13

bedingt durch hypoxisch-zirkulatorische Störungen

- BNS	Fall 3
- BNS	Fall 7
- tonische Anfälle	Fall 11
- myoklonisch-astatische Anfälle	Fall 12
- BNS	Fall 14
- myoklonische Anfälle	Fall 16

c) Schädigung der Stammganglien und der periventrikulären Regionen (3 x)

- BNS	Fall 4
- BNS	Fall 8
- klonische Anfälle	Fall 17

d) Systematrophien des Kleinhirns (3 x)

- Myoklonien	Fall 9
- Myoklonien	Fall 15
- klonische Anfälle	Fall 19

e) Mittelhirn, Tegmentum, Medulla oblongata (2 x)

- Myoklonien Fall 18
- myoklonisch-astatische Anfälle Fall 10

Die Zuordnung zu den in den Tabellen 1 und 3 genannten Anfallsformen war auf Grund unzureichender Anfallsschilderungen in den Krankengeschichten nicht ohne Probleme. Dies betrifft insbesondere den Fall 5, bei dem von uns als führende Anfallsform atypische klonische Krämpfe angegeben wurden. Man hätte diesen Fall möglicherweise auch den Blitz-, Nick-, Salaam-Krämpfen (infantilen Spasmen) zuordnen können.

6.) Krampfschäden

Morphologische Schäden, die nicht primäre Ursache des Anfallsleidens sind, sondern als Folgen häufiger Anfälle interpretiert werden können, drücken sich in einem Schädigungsmuster aus, zudem nach Angaben der in der Diskussion zu nennenden Autoren in erster Linie die Ammonshornformation, dann die Kleinhirnrinde gehört. Möglicherweise sind auch Nervenzellschädigungen in den unteren Oliven und in der Grosshirnrinde sowie im Thalamus als Krampfschäden interpretierbar. Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der genannten Gewebsschäden und über ihre Zuordnungsmöglichkeit zu bestimmten Anfallsformen.

V. Diskussion

Die Untersuchung bezieht sich auf Kinder, bei denen nicht grosse, generalisierte, tonisch-klonische Krampfanfälle im Vordergrund ihres Anfallsleidens standen, sondern sog. kleine Anfälle. Es wird versucht, die bei den 19 untersuchten Fällen aufgetretenen Anfallsformen in Beziehung zu setzen zu

- dem Manifestationsalter und dem Sterbealter
- den neuropathologisch gesicherten Grundkrankheiten
- den durchgemachten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
- der Frage familiären Auftretens
- den neuropathologisch erhobenen Befunden, insbesondere deren Lokalisation
- der Deutung der morphologischen Veränderungen als Krampfschäden.

1.) Anfallsformen

Die bei 8 der 19 Fälle vorkommende und damit häufigste Anfallsform sind die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (synonym: infantile Spasmen; West-Syndrom). In 4 weiteren Fällen war diese Anfallsform nicht führendes, aber neben anderen, häufigeren Anfallsformen ebenfalls vorkommende Anfallsart. Mit 12 von 19 Fällen dominieren damit die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (BNS-Krämpfe). Zwar hatten auch 10 der Fälle tonisch-klonische Krämpfe zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Krankheit, doch waren sie in keinem der Fälle bestimmend für das Krankheitsbild. Geht man allerdings von der Hypothese aus, dass nur bei tonisch-klonischen, " grossen " Anfällen Krampfschäden auftreten, so könnten derartig begleitende Grand mal-Anfälle eventuelle durch kleine Anfälle bedingte Schäden überlagern.

Wir werden auf diese Frage der Krampfschäden im Abschnitt 6 zurückkommen.

Nicht ohne eine gewisse Willkür wurden jeweils 3 Fälle von den BNS-Krämpfen abgehoben als überwiegend generalisiert klonische Anfälle bzw. als überwiegend myoklonische Anfälle. Relativ klar war die Zuordnung von 2 Fällen zu der Gruppe der myoklonisch-astatischen Anfälle (synonym: Lennox-Gastaut-Syndrom). Ein Fall wies als führendes Symptom generalisierte tonische Anfälle auf, ein weiterer Fall Adversiv-Krämpfe. Dieser Fall hatte darüberhinaus als Begleitsymptom kleine Anfälle, die am ehesten dem Typ des Impulsiv-Petit mal zugeordnet werden konnten (in der Tabelle 1 unter der Spalte myoklonisch-astatisch aufgeführt). In 3 Fällen bestanden als Begleitsymptom, aber nicht führend, psychomotorische Anfälle.

Schwierigkeiten der Zuordnung bestanden am ehesten beim Fall 5, bei dem klonische, zum Teil Status-artig auftretende Anfälle von BNS-Krämpfen abgegrenzt wurden. Möglicherweise wäre eine Zuordnung zu den BNS-Krämpfen zu rechtfertigen gewesen. Die in den Krankengeschichten enthaltenen Anfallsbeschreibungen waren hierfür nicht charakteristisch genug.

Während das Anfallsbild der BNS-Krämpfe und der myoklonisch-astatischen Krämpfe gut umschrieben ist und keiner Erläuterung bedarf, seien die Definitionen der myoklonischen Anfälle eigens dargestellt, um klar zu stellen, was unter der Zuordnung myoklonischer Anfälle bei 6 unserer Fälle zu verstehen ist:
Auf die IKEA-R zurückgehend definiert Wolf (1979, S.551) die Myoklonien und klonische Anfälle differenzierend wie folgt: " Kloni sollten alle Zuckungen heissen, die sich rhythmisch wiederholen, Myokloni einzelne und arhythmische Zuckungen ". In dieser Unterscheidung wird der Versuch sichtbar, für den grossen Sammeltopf der Myoklonien Ordnungskriterien zu finden. Myoklonien treten bei den unter-

schiedlichsten Krankheiten auf, so bei exogenen Intoxikationen, anoxischen Gehirnschädigungen, Lipidosen, entzündlichen Krankheiten und eben im Zusammenhang mit Epilepsie sowie in einer essentiellen Form.

Bischoff (1971, S.133) sieht in den Myoklonien " eine der wesentlichen Äusserungen der primär-degenerativen Hirnleiden ".

Die Ätiopathogenese der Myoklonien ist noch nicht restlos geklärt. Hinsichtlich des Ursprungs sagen Kelly, Sharbrough, Daube (1981, S.581):" Spinal, segmental, essential, brainstem (reticular) and cortical forms of myoclonus have been described". Die Aufstellung dieser Kriterien erfolgt in den neueren experimentellen Arbeiten (Hallet, Chadwick, Adam, Marsden 1977; Penin, Stefan 1978; Kelly, Sharbrough, Daube 1981) unter Zuhilfenahme elektrophysiologischer Parameter, wie z.B. der Messung der Reflexzeiten, der gleichzeitigen Registrierung von EEG und EMG, des somatosensorischen kortikalen Reaktionspotentials.
Bezüglich der Myoklonusgenese kristallisieren sich in der englisch-sprachigen Literatur zwei grosse Gruppen heraus:

- Hirnstamm- oder "reticular reflex myoclonus" (Hallet, Chadwick, Adam et al. 1977), dessen Entstehung in der retikulären Medullarformation angenommen wird. Diese Myokloni betreffen im allgemeinen distale und proximale Muskeln und sind generalisiert. In der Pathogenese scheint der Seratoninstoffwechsel eine wesentliche Rolle zu spielen: Das 5-Hydroxytryptamin liegt im Mittelhirn und in der Medulla in der höchsten Konzentration vor. "Thus, the physiological and biochemical data are complementary in implicating brainstem structures in the myoclonus of these patients. It is likely that the unknown reflex mediating the myoclonus is usually inhibited by the action of 5-HT-systems of neurons" (Hallet, Chadwick, Adam,Marsden 1977, S.263).

- Im Gegensatz dazu wird ein kortikaler Myoklonus bzw. ein kortikaler Reflexmyoklonus postuliert, der distale Extremitätenmuskeln betrifft und im allgemeinen ein fokales oder generalisiertes epileptiformes EEG-Korrelat aufweist.

Auch Penin, Stefan (1978) nennen zweierlei Myoklonusarten, die auch hier sowohl mit klinischen Daten als auch unter Zuhilfenahme elektro-physiologischer Untersuchungen (EEG und EMG) unterschieden werden:

- Extrapyramidale, vom motorischen Kortex unabhängige Myokloni, als deren subkortikale Steuerungszentren z.B. unspezifische Thalamuskerne und die Formatio reticularis genannt werden, und die meist kein EEG-Korrelat aufweisen;
- pyramidale Myokloni, die sich im EEG-Korrelat manifestieren.

Weiterhin ordnen Penin, Stefan diesen beiden Formen verschiedene Erkrankungen zu: Bei der ersten Form nennen sie u.a. das myoklonisch-astatische Petit mal, bei der zweiten u.a. BNS-Krämpfe und die subakute sklerosierende Panenzephalitis.
Leider lagen entsprechende klinische und elektrophysiologische Daten in unserer retrospektiven Arbeit nicht ausreichend vor. Auch eine weitergehende Zuordnung zu den Gruppen retikulärer/kortikaler Myoklonus war wegen widersprüchlicher oder mangelnder klinischer Daten unmöglich. Dazu sei abschliessend noch einmal Penin, Stefan (1978, S.161) zitiert:" Versucht man diese neuroanatomisch-neurophysiologische Klassifikation mit klinischen Kriterien in Übereinstimmung zu bringen, so stösst man auf eine verwirrende Vielfalt sich widersprechender Beobachtungen, und man erkennt sehr bald, daß die meisten Myoklonien zusammengesetzte pyramidal-extrapyramidale Formen sind".
Auf die lokalisatorischen Zuordnungen, über die bereits grob die Tabelle 4 informierte, wird weiter unten eingegangen werden.

Eine Status-artige Häufung von Anfällen ist für die Interpretation der neuropathologischen Befunde bedeutungsvoll. Ein Status epilepticus war im Verlauf der Epilepsiekrankheit bei 7 unserer 19 Kinder vorgekommen (s.Tabelle 2). Es bietet sich dabei aber kein einheitliches Bild: Status epileptici minores entwickelten sich bei 3 Kindern, wobei es sich im Fall 1, 4 und 5 um Blitzkrämpfe handelte, bei Fall 10 und 12 mit myoklonisch-astatischen Anfällen durch zusätzliche Grand mal-Staten kompliziert (im Fall 12 nur halbseitig). In Fall 15 wurde nur im EEG ein Petit mal-Status beschrieben. "Ein Petit mal-Status mit diskontinuierlichem spikes-waves-Muster ist eher für den myoklonisch-astatischen Petit mal-Status typisch" (Janz 1969, S.8o). Es bestanden hier nur klonische Anfälle, kein typisches Lennox-Gastaut-Syndrom. Im Fall 19 lagen Status-artige klonische Anfälle vor, wahrscheinlich bereits intrauterin beginnend.
Zum Grand mal-Status, der in 2 Fällen vorkam, sagt Janz (1969, S.439): "Ein Status epilepticus ist vermutlich in jedem Fall Ausdruck einer organischen Gehirnschädigung. Diese Behauptung zu rechtfertigen sei zunächst angeführt, daß symptomatische Epilepsien weit häufiger zum Status neigen als Epilepsien mit unbekannter Ursache".
Bei unseren 7 Fällen mit kindlichen Status epileptici wiesen alle schwere neuropathologische Läsionen auf, sodaß trotz gewisser Vorbehalte gegenüber den Begriffen "symptomatisch/genuin" (Degen 1978) hier von "symptomatischen" Epilepsieformen gesprochen werden darf (s.auch Tabelle 1). Zur Frage der Krampfschäden durch die Staten wird weiter unten Stellung genommen werden.

Bei den Anfallsformen dürfen die bei drei Kindern (Fälle 12, 14 und 17) anamnestisch beschriebenen " Fieberkrämpfe " nicht unerwähnt bleiben.
Zunächst eine Definition der Fieberkrämpfe: " If the child before the seizure has had symptoms of a cerebral lesion or is having an infection involving the central nervous

system, the seizure was classified as an epileptic seizure triggered by fever and not as a febrile convulsion. In the former group there is a greater risk for long and difficult seizures, recurrences and sequelae " (Heijbel et al. 198o, S. 51). Palm (1979) unterscheidet zwischen einfachen Fieberkrämpfen (Auftreten zwischen 6 Monaten und 3 Jahren - tonisch-klonischer Anfall mit Bewußtseinsverlust) und komplizierten Fieberkrämpfen (Alter unter 6 Monaten und über 3 Jahren, Herdzeichen, postparoxysmale Parese). Als disponierende Faktoren nennt er familiäre Belastung mit Fieberkrämpfen und zerebrale Vorschädigung. Bei 12-15 % der Kinder würde eine Epilepsie daraus entstehen. Degen und Goller (1967) finden Kindern mit Fieberkrämpfen in 42,2 % zentralnervös geschädigt, 15,3 % haben eine manifeste und 6,3 % eine latente Epilepsie (nur Krampfstrom-EEG). Als Risiko für die Entstehung einer Epilepsie nennen sie eine familiäre Belastung mit Nichtfieberkrämpfen, einem abnormen neurologischen Status oder Anfälligkeiten in der Entwicklung vor der Manifestation des Fieberkrampfes und atypische Fieberkrämpfe, wie z.B. ausgedehnte oder fokale Anfälle."

In keinem der Fälle 12, 14 und 17 kann retrospektiv von einfachen Fieberkrämpfen gesprochen werden. Im Fall 12 traten die Anfälle in Zusammenhang mit Infekten auf, doch ist das nachgewiesene Alpers-Syndrom mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits vorher manifest gewesen. Auch im Fall 14 handelt es sich mit Sicherheit um epileptische Anfälle " triggered by fever ". Bei Fall 17 ist eine klare Zuordnung nicht mit Sicherheit möglich, denn die Krämpfe nach der Masern-Mumps-Impfung könnten zwar als Erstmanifestation des Anfallsleidens interpretiert werden, doch traten weitere Anfälle erst ein halbes Jahr später auf, sodaß es sich hier auch um echte Fieberkrämpfe gehandelt haben könnte.

Auf eine Anfallsform, die Janz (1969, S.2oo) als "seltenes Kuriosum" bezeichnet, soll noch hingewiesen werden: Dies

sind Lachanfälle, unter denen Fall 11 mit etwa 14 Jahren zusätzlich noch litt. Im Wörterbuch der Epilepsie von Gastaut, Kugler (1976, S.119) waren Lachanfälle definiert als " ein kurzer Anfall von unmotiviertem Lachen als wesentliche Erscheinung gewisser affektiver epileptischer Anfälle gewöhnlich temporalen Ursprungs". Dagegen meint Kruse (1979), daß man die Lachanfälle den komplexen partialen Anfällen zuordnen müsse, und daß die entsprechenden Epilepsieverlaufsformen als besondere Form einer psychomotorischen Epilepsie angesehen werden sollten. Er meint, - im Gegensatz zu Gastaut (1976) - daß der Primärherd häufig nicht in den Temporallappen oder im limbischen System zu lokalisieren ist.

In unserem Fall, bei dem die Lachanfälle leider nicht genauer beschrieben sind und auch ein EEG-Korrelat fehlt, finden sich Ulegyrien im Stirnhirn sowie Thalamusnarben. Noch einmal Kruse (1979, S.35o f.): "Plötzlich auftretende Lachanfälle im engeren Sinn von kurzer Dauer mit flüchtiger Bewußtseinsveränderung und eventuell mit Gesichtsröte, ohne andere assoziierte Symptome, gibt es sehr selten als eigenständige epileptische Anfalls- und Verlaufsform... Lachen als Symptom unter anderen Anfalls-Symptomen wird am häufigsten bei Epilepsie mit psychomotorischen Anfällen beobachtet; ätiologisch handelt es sich vorwiegend um frühkindliche Hirnschäden". Diesen ist auch unser Fall zuzuordnen.

2.) Altersverteilung

Alle Fälle mit BNS-Krämpfen, myoklonisch-astatischen Anfällen, atypischen tonischen und klonischen Anfällen in unserem Gesamtkollektiv von Epileptikern gehörten zu der hier vorgestellten Gruppe von 19 Kindern. Im überwiegenden Teil (17 von 19) erfolgte die Erstmanifestation des Krampfleidens vor Erreichen des Schulkinderalters.

12 Kinder starben bereits vor diesem Zeitpunkt. Auf die Altersgebundenheit dieser sog. kleinen Anfälle hatten Janz (1969) und Matthes (1977) hingewiesen. Für die BNS-Krämpfe und die Hypsarrhythmien hatte Jellinger folgende Feststellung getroffen: " ... can be concluded that hypsarrhythmia and infantile spasms with or without EEG abnormality are not particularely related to retarded development of the brain but represent a non-specific response of the infantile brain to a variety of insults. The present study provides evidence that infantile spasms and/or hypsarrhythmia can be present in almost every encephalopathy of early age associated with mental retardation "(Jellinger 1970, S. 291). Auch Janz und Akos (1967) sowie Csermely (1972) kommen zu ähnlichen Folgerungen, die auch durch unsere eigenen Ergebnisse eine Stütze erfahren:
Wie die Tabelle 1 zeigt, besteht eine deutliche Bindung der BNS-Krämpfe an die Säuglingszeit. In allen 8 Fällen, in denen diese Anfallsform führendes Symptom war, setzten die Anfälle vor Abschluss des ersten Lebensjahres ein, in 7 der 8 Fälle begannen sie sogar während der ersten 4. Lebenswochen. Nur im Fall 12, in dem myoklonische Anfälle dominierten, kamen erst im späteren Verlauf einer im 2.Jahr zunächst als Fieberkrämpfe fehlgedeuteten Epilepsie während des 4.Lebensjahres häufige Nick-Anfälle vor, die mit motorischen Herdanfällen sowie psychomotorischen Anfällen alternierten. Im EEG bestand ein diskontinuierlicher Petit mal-Status. Der Fall hebt sich insofern von der übrigen Gruppe typischer BNS-Krämpfe nach Manifestationsalter und Anfallstyp ab, doch liessen sich die Anfälle am ehesten den BNS-Krämpfen subsumieren.

Die myoklonisch-astatischen Anfälle waren weniger eindeutig altersgebunden. Sie dominierten bei dem eben erwähnten Fall 12 ab dem 2.Lebensjahr, während sie im Fall 10 im 3.Lebensjahr einsetzten. Im Fall 13, wo sie nur Begleitsymptom waren und als astatisch bezeichnet wurden, handelte es sich bei dem blitzartigem Hinstürzen wahr-

scheinlich um ein Impulsiv-Petit mal. Führend waren hierbei Adversivanfälle.

Einzeln auftretende Myoklonien, manchmal auch im Verlauf der Krankheit generalisierend, finden sich viermal als führendes Symptom, zweimal als Begleitsymptom. Nur im Fall 15 begannen sie im 7.Lebensjahr, während sie in den übrigen Fällen im ersten Lebenshalbjahr einsetzten. Im Fall 9 hatten sie ihren Schwerpunkt im Mund- und Gaumenbereich (morphologisch Kleinhirn-Ruber-Atrophie). Auch im Fall 18 betrafen sie kombiniert mit Myorhythmien die Gesichts- und Schlundmuskulatur(morphologisch infantile nekrotisierende Enzephalopathie Leigh). Die Tabelle 1, in der die Fälle nach dem Manifestationsalter aufgelistet sind, lässt erkennen, daß nur die BNS-Krämpfe eine eindeutige Altersgebundenheit an die ersten 4 Lebenswochen besitzen, während die übrigen häufiger auftretenden Anfallsformen, insbesondere die atypischen Myoklonien, sich über die ganze Kindheitsphase erstrecken. Das Auftreten der myoklonisch-astatischen Anfälle nach Abschluss des ersten Lebensjahres unterscheidet sie als Lennox-Gastaut-Syndrom von den BNS-Krämpfen (West-Syndrom).

So eng die Beziehungen zwischen der Manifestation der BNS-Krämpfe (West-Syndrom) und der myoklonisch-astatischen Anfälle (Lennox-Gastaut-Syndrom) sind, so locker sind diese Beziehungen zwischen Manifestationsalter und Prognose (Kurokawa et al. 1980). Zu den Neugeborenenkrämpfen heißt es bei Jakobi (1976, S.4266) " Krämpfe eines Neugeborenen sind fast immer symptomatisch". Dasselbe gilt für die BNS-Krämpfe (infantile Spasmen) (Hanefeld, Grimm et al. 1981; Matthes 1977; Janz 1969; Fichsel 1979; Kramer 1967 und viele andere mehr), die - nach allen Autoren - eine sehr schlechte Prognose haben; Nissen (1970, S.626) nennt sie "maligne Krämpfe des Kleinkindes". BNS-Krämpfe beginnen in der Neugeborenenperiode und haben ihren Altersgipfel zwischen dem 3.und 6.Lebensmonat. Da sie meist auf dem Boden schwerer organischer Veränderungen entstehen,

liegt die Vermutung einer schlechten Prognose nahe.
Die Tabelle 1 zeigt, daß diese Feststellung auf alle Kinder mit BNS-Krämpfen zutrifft: Bei allen 8 Kindern lag die Anfallsmanifestation v o r einem Jahr; das 3.Lebensjahr erreichte nur das Kind mit der Fallnummer 14.
Zwei Ausnahmen finden sich in dieser Reihe frühester Anfallsmanifestation und sehr schlechter Prognose: Es sind Fall 11 und 19. Beide litten unter am ersten Tag einsetzenden Neugeborenenkrämpfen, aber nicht unter BNS-Krämpfen. Das KindFall 11 mit initialen tonischen Krämpfen, verursacht durch einen Perinatalschaden, hat das in dieser Untersuchung höchste Lebensalter erreicht, das Kind Fall 19, bei dem eine atypische ponto-olivo-cerebellare Atrophie vorlag, mit seinen klonischen Krämpfen, das niedrigste.

3.) Grundkrankheiten sowie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

A) Zur Frage " symptomatische Epilepsie ".

Bei allen 19 Fällen liessen sich neuropathologisch eindeutige pathologische Veränderungen am Hirngewebe nachweisen. Insofern können diese Fälle sämtlich nicht als kryptogen bezeichnet werden. Ihre Zuordnung in die Gruppe der symptomatischen Epilepsien sollte trotzdem nicht unreflektiert erfolgen. Peiffer (1963) hatte bebereits auf zwei Bedenken hingewiesen, die hierzu erhoben werden müssen: Einmal bedeutet nicht jeder Nachweis einer morphologischen Normabweichung, dass diese Ursache eines Anfallsleidens sei, könne sie doch auch als Krampfschädigung Folge der Epilepsie sein. Zum anderen wies er darauf hin, dass gleichartige Herdveränderungen - so z.B. ein umschriebenes Angiom am Schläfenlappen - im einen Fall eine Epilepsie auslösen könne, im anderen aber nicht. Es spielten hier also offensichtlich individuelle Unterschiede in der Krampfbereitschaft

eine Rolle, die sowohl genetische Grundlagen haben können als auch von der aktuellen Stoffwechselsituation abhängig sein können. Unter unseren 19 Fällen findet sich nur ein einziger (Fall 8), bei dem diskutiert werden könnte, daß die bei ihm nachgewiesenen frischen hypoxischen Rindenschädigungen eventuell Folge von Krampfanfällen sein könnten. Immerhin lag bei diesem nur 5 1/2 Wochen alt gewordenen Kind aber eine Perinatalschädigung vor (s.u.). Wir haben trotz der genannten Vorbehalte keine Bedenken, alle 19 Fälle der Gruppe der symptomatischen Epilepsien zuzuordnen.

B) Neuropathologisch nachgewiesene Grundkrankheiten.

Wie auf Tabelle 1 und in den erläuternden Darstellungen des Ergebnisteiles erwähnt, überwiegen die metabolisch bedingten Krankheiten unter den Ursachen der Anfallsleiden unserer Fälle. Diese Stoffwechselkrankheiten sind 6 x vertreten und setzen sich folgendermaßen zusammen:

Fall 1: Orthochromatische Leukodystrophie
Fall 2: Globoidzellige Leukodystrophie Typ Krabbe
Fall 5: Speicherkrankheit, wahrscheinlich Niemann-Picksche Krankheit Typ C
Fall 6: Infantile spongiöse Rindendystrophie (van Bogaert-Bertrand-Canavan)
Fall10: Pellagroide achromatische neuronale Dystrophie mit besonderem Olivenbefall (schwer klassifizierbar)
Fall18: Infantile nekrotisierende Enzephalopathie (Morbus Leigh)

3 x handelt es sich also um Störungen des Lipidstoffwechsels, 3 x um anderweitige, pathogenetisch noch unzureichend geklärte metabolische Störungen.
Systematrophien des Kleinhirns fanden sich bei 3 der 19 Fälle. Purkinjezelluntergänge zählen neben Ammonshornsklerosen und Zellverlusten in Thalamus und Grosshirnrinde zu den bei Epileptikern am häufigsten vorgefundenen Ver-

änderungen, meist gedeutet als Krampfschäden (Peiffer 1963; Norman 1964; Hanefeld und Crome 1978). Unter unseren 3 Fällen weist keiner das für Krampfschäden typische kombinierte Schädigungsmuster auf. Unsere Fälle entsprechen vielmehr eher multiplen Systematrophien, wobei allerdings der Fall 19 (Krämpfe am ersten Lebenstag, Tod am 11.Tag) für olivo-ponto-cerebellare Atrophien hinsichtlich des Verlaufs durchaus atypisch ist und eher eine Hypoplasie als eine Atrophie anzunehmen ist. Auch im Fall 15 fällt eine Klassifikation unter die typischen Kleinhirnsystematrophien schwer. Bemerkenswert sind hier die ausgeprägten Axonschwellungen innerhalb der Körnerzellschicht.

Kleinhirnschäden werden auch als Folge einer Diphenylhydantointherapie diskutiert (z.B.Utterback 1858; Haberland 1962; Kokenge 1965). Diese histopathologischen und tierexperimentellen Untersuchungen blieben allerdings nicht unwidersprochen: So kann Dam (197o) in einer Untersuchung bei therapeutischen Dosen keine DPH-Schädigung des Kleinhirns nachweisen, ebensowenig wie Peiffer und Anstätt in ihrer neuesten, noch unveröffentlichten histopathologischen Untersuchung. Auch Iivanainen, Viukari, Helle (1977) konnten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Phenytoinbehandlung und Kleinhirnschäden feststellen. Pneumenzephalographisch wurde bei geistig retardierten Anfallskranken die cerebelläre und/oder Hirnstammatrophie untersucht und in Beziehung gesetzt zu der Phenytoinserumkonzentration. Es zeigte sich, daß die Atrophien in der gleichen Häufigkeit bei den phenytoinbehandelten Patienten auftraten wie bei den geistig retardierten Anfallskranken derselben Institution ohne diese Medikation.

Wegen dieser widersprüchlichen Aussagen wurden auch unsere drei Fälle diesbezüglich noch einmal genau unter die Lupe genommen:
Eine medikamentöse Schädigung des Kleinhirns durch DPH ist bei den Fällen 9 und 19 mit Sicherheit auszuschliessen, da beide Kinder nicht mit diesem Medikament behandelt worden

sind. Fall 15 hatte eine äusserst therapiefraktäre Epilepsie, die " unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapiemöglichkeiten, einschliesslich Fortecortin und ACTH behandelt wurde " (Zitat aus der Anamnese). DPH ist in der Krankengeschichte nicht besonders aufgeführt, doch lässt sich vermuten, daß auch dieses Medikament zur Anwendung kam. In der mikroskopischen Beurteilung dieses Falles finden sich nun weder Purkinje- noch Körnerzelluntergänge, die als typisch bei einer DPH-Schädigung beschrieben sind, sondern nur die bereits erwähnten Axontorpedo-Bildungen, deretwegen dieser Fall trotz atypischer Ausprägung den Systematrophien des Kleinhirns zugeordnet wurde. Nach den bisherigen Erkenntnissen liegt hier also kein Therapieschaden vor. Die drei untersuchten Fälle müssen somit alle den originären Kleinhirnschäden zugeordnet werden mit einer daraus entstehenden symptomatischen Epilepsie.

Mißbildungen als Grundkrankheit wies der Fall 3 auf, bei dem schwere Störungen der Schwangerschaft vorgelegen hatten. Es ist überaus bedauerlich, daß der Zeitpunkt des Auftretens der Gallenkoliken und Blutungen in der Anamnese nicht genannt ist. Vom neuropathologischen Bild ausgehend, könnten die Mißbildungen um den 7. intrauterinen Lebensmonat entstanden sein.

Mißbildungen kamen im übrigen auch noch bei einem weiteren Kind (Fall 7) vor, das ein Klippel-Feil-Syndrom bot, neuropathologisch darüberhinaus leptomeningeale und cortikale Mißbildungen. Daneben bestanden aber ausgeprägte Narbenbildungen (Ulegyrien). Aus der Anamnese ist zu entnehmen, daß das Kind unter BNS-Krämpfen sowie therapieresistenten tonischen Krämpfen gelitten hatte, die nicht genauer klassifizierbar waren. Diese nicht als Mißbildung, möglicherweise aber als Folge perinataler Schädigungen interpretierbare Kreislaufstörungen bestimmten die cerebrale Funktionsstörung in weit grösserem Maße als die be-

gleitende Mißbildung, weswegen dieser Fall der Gruppe der Perinatalschäden zugeordnet wurde.

Vaskulär-zirkulatorische Hirnschäden standen in den beiden Fällen 12 und 14 im Vordergrund. Der Fall wurde als rechtsseitiges Alpers-Syndrom klassifiziert. Das Alpers-Syndrom ist zwar bezüglich der Morphologie genau definiert - " diffuse Rindenschädigungen mit Nervenzelluntergang, meist pseudolaminär bis zur völligen Rindennekrose mit Status spongiosus und deutlicher Gliazell- und Faserproliferation bei weitgehender Verschonung der weissen Substanz und gelegentlichem Mitbefall der Stammganglien " (Kammerer 1971, S. 454)- hinsichtlich seiner Ätiologie aber bisher nicht geklärt. Verantwortlich gemachte Faktoren reichen von der Annahme einer hereditären Belastung, also endogener Faktoren bis zum weiten Spektrum der exogenen Faktoren, die prä-, peri-, oder postnataler Natur sein können. Bei der Pathogenese meint Courville (1959, S. 125) " its close relationship to cerebral anoxia " zu sehen, welche möglicherweise den gemeinsamen zugrundeliegenden Faktor bedeutet. Ein weiterer Gesichtspunkt muß noch erwähnt werden: Klinisch ist das Alpers-Syndrom meist vergesellschaftet mit Krampfanfällen. Daraus stellt sich natürlich die Frage, inwieweit die Krämpfe selbst Ursache des Krankheitsbildes sind. Scholz (1951) glaubte Hemisphärenatrophien als Krampffolge deuten zu können. Peiffer (1963) nahm in seiner Monographie eine zurückhaltendere Stellung ein ähnlich derer von Veith (1982), der Zusammenhänge mit Krampfanfällen für eher unwahrscheinlich hält. Nur in den seltensten Fällen werden schwere Krampfserien als alleinige Ursache für das Alpers-Syndrom verantwortlich gemacht. Bei dem in unserer Untersuchung beschriebenen Kind (Fall12) ist die Prä- und Perinatalanamnese leer. Postnatal bestanden ein hirnorganisches Verhaltenssyndrom, leicht verzögerte psycho-

motorische Entwicklung und minimale neurologische Symptome. Diese Auffälligkeiten lassen durchaus an das Einwirken perinataler Mikrotraumen denken, die aber keine so schwere Störung wie eine Hemisphärenatrophie verursachen. Sehr auffällig ist in unserem Fall, daß die Krampfanfälle mit Infekten kombiniert sind, die häufig krampfauslösend wirkten. Kammerer (1971) hat zwar bei der Übersicht ihrer aus der Literatur zusammengestellten Fälle eine gesonderte Gruppe gebildet, in der das Alperssche Syndrom verbunden ist mit Krämpfen und Infekten, ohne aber einen ätiopathogenetischen Schluß daraus zu ziehen. Peiffer (1982) folgert: " Das halbseitige Auftreten stützt in Verbindung mit den genannten exogenen Faktoren die Annahme einer symptomatischen Entstehung meist auf dem Boden schwerer Hypoxien". Krampfanfälle können das neuropathologische Bild zwar beeinflussen, sind aber nie allein für eine Hemisphärenatrophie verantwortlich. Auch wenn bei Fall 12 die Schwangerschafts- und Perinatalanamnese leer ist, kann von der Morphologie auf einen Perinatalschaden geschlossen werden.

Beim Fall 14 lagen ausgedehnte gefäßabhängige Nekrosen in Rinde und Mark in Verbindung mit thrombotischen Gefäßverschlüssen vor. Die Anamnese ergab keine Anhaltspunkte für Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen. Zu diskutieren wäre in diesem Fall die Möglichkeit einer Homozystinurie, doch wurden leider entsprechende biochemische Untersuchungen nicht vorgenommen, sodaß die Genese der Thrombosen nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Fall 17 litt an einem Tumor, an einem malignen Ependymoblastom mit Einbruch in die Liquorräume und dortige Metastasierung. "Bei jedem 4.Kranken mit Hirntumor ist ein epileptischer Anfall das erste (und sehr lange das einzige) Symptom ..." (Schürmann, Brock 1968, S.2832). Müller (1962)

meint zum Auftreten der Grosshirngeschwülste im Kindes- und Jugendalter, daß sie fast ebenso häufig seien wie die Tumoren der hinteren Schädelgrube; und weiter heißt es (S.17): "Dementsprechend ist auch die Bedeutung des epileptischen Anfalls als Tumorsymptom groß. Im Krankengut der Klinik von Tönnis war in etwa 40% ein epileptischer Anfall erstes Tumorsymptom". Wenngleich auch die Zahlen über das Auftreten des epileptischen Anfalls als Tumorsymptom variieren, so herrscht doch Einigkeit darüber, daß die hierbei auftretende Epilepsie als symptomatische zu bewerten ist.
Bei dem kleinen Tumorpatienten waren "Fieberkrämpfe nach einer Masern-Mumps-Impfung" (Zitat nach der Krankengeschichte - leider fehlen genaue Angaben) die Erstmanifestation des Anfallsleidens. Da diese "Fieberkrämpfe" aber nicht genauer beschrieben sind, handelt es sich bei diesen Anfällen wahrscheinlich um die erste Manifestation des Tumorleidens. Bis zum Auftreten der nächsten Anfälle verging etwa ein halbes Jahr, in dem sich die neurologischen Symptome manifestierten, die zur Diagnose eines Hirntumors führten..
Bei Fall 13 handelt es sich um eine subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), bei der ätiologisch eine slow-virus-Infektion durch ein (inkomplettes?) Masernvirus vermutet wird (Dayan, Stokes 1971; Wrzos, Kulczycki, Laskowske, Matacz, Brzosko 1979; Polna, Wyszkowski, Kulczycki, Szczessniak, Abranowicz 1980). Nach Lässker, Degen (1967) schwankt der Anteil der Epilepsien, die auf entzündliche Hirnerkrankungen zurückgehen, in der Literatur zwischen 1 und 3o%. Auch hier ist es wieder berechtigt, von einer symptomatischen Epilepsie, einer Epilepsie mit erkennbarer Ursache zu sprechen. Der SSPE werden vorwiegend myoklonische und/oder astatische Anfälle zugeordnet (Matthes 1977; Penin 1979). Neben verschiedenartigsten anderen Anfallsformen traten bei Fall 13 auch astatische Anfälle auf. Es dominierten Adversivanfälle.

C) Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

a) Vorsorge und Pathogenese

Zu diesem Abschnitt zunächst einige grundsätzliche Vorbemerkungen: Die Bedeutung schädigender Einflüsse während der Schwangerschaft für eine erhöhte Mißbildungsrate ist hinlänglich bekannt, wenngleich nicht in jedem Fall die Noxe und der Zeitpunkt der Schädigung genau bestimmt werden können. Das Wissen um bestimmte schädigende Einflüsse hat in den letzten Jahren zu Vorsorgemaßnahmen während der Schwangerschaft geführt. Die Einstellung zur Geburt und deren Auswirkung auf das Kind ist weitaus zwiespältiger: dies zeigt sich in der extremen Position der Gruppe, die nach einer möglichst natürlichen Geburt ruft, und in der anderen, für die stellvertretend Schwartz (1968, S.2385) zitiert werden soll: "Wir erkannten den schädigenden Einfluß der Entbindung als einen der wichtigsten ätiologischen Faktor in der Pathologie des Menschen". Diese Erkenntnis von Schwartz und vielen Neonatologen führte einerseits zu einer enormen Verbesserung der Perinatalmedizin mit entsprechender Herabsetzung der Säuglingssterblichkeit, doch andererseits zur sehr negativen Entwicklung von "Entbindungsfabriken", deren geburtshilfliche Betreuung hauptsächlich auf apparativer und labortechnischer Überwachung beruht. Die zahllosen Publikationen über mögliche Perinatalschäden und deren Pathogenese spiegeln das Bemühen wider, Verbesserungen in der Perinatalmedizin zu erreichen. Zunächst wurde der perinatalen Asphyxie eine überaus große Bedeutung zugemessen, doch sagt Veith (1960), daß zwar etwa 30% der in der Neugeborenenperiode sterbenden Kinder einen Hirnschaden hätten, warnt aber andererseits vor einer Überbewertung des Sauerstoffmangels hinsichtlich der Pathogenese. Auch Schmidt (1971) konnte die These, nach der der perinatalen Asphyxie und damit auch dem Atemnotsyndrom die entscheidende Bedeutung bei der Entstehung perinataler Hirnschäden zukomme, nicht stützen. Er fand in seiner Untersuchung, daß perinatale Asphyxien

bei Kindern mit perinatalen Hirnschäden insgesamt nur wenig häufiger auftreten als bei Kindern ohne Hirnschäden. Bei Kindern mit Hirnschäden sind Asphyxien keineswegs obligat, bei einem Drittel dieser Kinder wurden von Schmidt keine perinatalen Asphyxien gefunden.
Dieser Position steht eine grosse Zahl anderer Autoren gegenüber, die sich mittels statistischer und experimenteller Arbeiten bemühen, die schädlichen Einflüsse der Anoxie nachzuweisen. Zu ihnen gehört Courville (1959), der für unterschiedliche Läsionsorte verschiedene zirkulatorische Mechanismen verantwortlich macht; der gemeinsame pathogenetische Faktor ist die Anoxie bzw. die Anoxämie. Auch bei Feigin und Budzilowich (1978) ist das Geburtstrauma verantwortlich für bestimmte Läsionen - hier soll die diffuse Hypoxie allerdings über ein Hirnödem entstanden sein. Neben Towbin (1969), einem der wichtigsten Vertreter der Hypoxietheorie, sei noch Myers (1972) mit seiner experimentellen Arbeit an Affenföten erwähnt: Er zeigt unterschiedliche Schweregrade der Läsionen bei partieller Asphyxie, die vom Hemisphärenschaden über Rindenatrophien, Sklerosen der weissen Substanz bis zum Status marmoratus der Stammganglien reichen. Schneider et al. (1975) zeigen die Anoxieschäden bei Neugeborenen nach vorübergehendem Zirkulationsstop und/oder Asphyxie. Bevorzugt werden die Basalganglien, der Hirnstamm und das Rückenmark.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei der Entstehung von Perinatalschäden zusätzlich zur Hypoxie viele andere Faktoren wie z.B. Stoffwechselentgleisungen oder auch Störungen des Kreislaufes im weitesten Sinne zur Pathogenese beitragen. "Therefore, the complex of lesions may leave the neuropathologist without reliable diagnostic clues as to the etiology". Brun (1972, S.218) zieht aus dieser Erkenntnis den richtigen Schluß: Eine Kooperation zwischen Kliniker und Pathologen sei sehr notwendig. Nur so werde man dem Problem der perinatalen Asphyxie und seinen Folgen näher kommen können.

b) Schwangerschaftskomplikationen

Über die Häufigkeit der Schwangerschaftskomplikationen und gegebenenfalls zusätzliche Geburtskomplikationen orientierten im Ergebnisteil die Tabellen 1 und 3. Danach lagen Schwangerschaftskomplikationen ohne zusätzliche Perinatalschäden bei folgenden 5 Fällen vor:

Im Fall 1 war eine komplikationslose Appendektomie in Mens III vorgenommen worden. Die Geburt erfolgte 1o Tage nach Termin. Krämpfe bestanden ab 2.Tag (Diagnose: Orthochromatische Leukodystrophie).

Im Fall 3 war es zu Gallenkoliken und schweren Blutungen während der Schwangerschaft gekommen. Die Geburt erfolgte 2 Wochen nach Termin (Diagnose: Multiple Mißbildungen).

Im Fall 5 war es während des Mens VII zu einem schweren Harnwegsinfekt gekommen (Diagnose: Niemann-Pick Typ C).

Im Fall 6 bestand ein Hydramnion (Diagnose: Infantile spongiöse Dystrophie).

Der Fall 19 schliesslich hatte in den letzten Schwangerschaftswochen Serien heftigster Kindsbewegungen verspürt. Klonische Anfälle bestanden ab Geburt, sodaß es nicht unwahrscheinlich ist, daß diese Anfälle bereits intrauterin eingesetzt hatten (Diagnose: Multisystematrophie mit Schwerpunkt im olivo-ponto-cerebellaren Gebiet). Apgar 7/7/9.

Zusätzlich zu Schwangerschaftskomplikationen bestanden pathogenetisch wahrscheinlich bedeutungsvolle Perinatalschäden sicher in den Fällen 4 und 8:

Der Fall 4 zeigte in Mens IV eine Cervixinsuffizienz, die mit einer Operation nach Shirodka zu beeinflussen versucht worden war. Ausserdem war eine vergebliche äussere Wende bei Beckenendlage vorgenommen worden. Die Geburt erfolgte 2 Wochen nach Termin. Es bestand eine Nabelschnurumschlingung. Krämpfe setzten am 2.Lebenstag ein. Die neuropathologische Diagnose lautete: Status marmoratus, Thalamus- und Kleinhirnnarben, wahrscheinlich durch Perinatalschädigung bedingt.

Im Fall 8 hatte ein Hydramnion bestanden. Es wurde ein Plazentarinfarkt nachgewiesen. Das Kind blieb asphyktisch bis zum Tode im Alter von 5 1/2 Wochen (Diagnose: Frische Hypoxieschäden).

Schwierig ist die Zuordnung im Fall 7, bei dem Geburtskomplikationen gesichert sind, dagegen keine anamnestische Angabe über Schwangerschaftskomplikationen vorlagen. Der neuropathologische Befund bietet aber ein Mischbild von Ulegyrien, die als Perinatalschaden interpretierbar sind sowie einen multiplen Mißbildungssyndrom mit Klippel-Feil-Syndrom, Meningealvarikose und Pachygyrien. Die zu diesen Mißbildungen anlaßgebende Schädigung muß in die Schwangerschaftszeit verlagert werden, sofern nicht eine genetische Ursache unterstellt wird, für die keine Anhaltspunkte vorlagen.

c) Perinatalschäden ohne vorangegangene Schwangerschaftskomplikationen

Bedeutungsvolle Perinatalschäden waren ausser in den bereits erwähnten Fällen bei den Fällen 11 und 16 wahrscheinlich. Für die Perinatalschädigung spricht im Fall 11 das Auftreten von Neugeborenenkrämpfen ab Geburt des übertragenen, durch Sectio entbundenen Kindes. Im Fall 16 war das 2. Zwillingskind tot geboren, sodaß von einer Risikogeburt bei dem lebend geborenen Zwillingskind ausgegangen werden kann, bei dem Anfälle ab 3.Lebensmonat einsetzten. Beide Fälle weisen ausgedehnte Rinden- und Thalamusnarben auf.

Weniger bedeutungsvolle Geburtskomplikationen lagen in den Fällen 9 und 15 vor. Bei beiden Fällen bestand eine Kleinhirnsystematrophie, die mit Wahrscheinlichkeit nicht als Folge einer Perinatalschädigung interpretiert werden kann. Im Fall 9 lag eine primäre Wehenschwäche vor mit 17 Stunden währender Vakuumextraktion (Apgar 1o), im Fall 9 eine 1o Stunden postnatal dauernde Asphyxie.

d) Beziehungen zu den Grundkrankheiten

Mit den beiden letztgenannten Fällen wurde das Problem aufgeworfen, inwieweit die vorbestehende Grundkrankheit bereits Anlaß zu Geburtskomplikationen sein konnte wie wir dies für die Fälle 9 und 15 unterstellen. Wir halten dies für wahrscheinlich auch für den Fall 19 (Multisystematrophien mit überwiegender Kleinhirnbeteiligung), für den Fall 6 (Infantile spongiöse Hirndystrophie) und 7 (Multiple Mißbildungen mit Klippel-Feil-Syndrom).

e) Beziehungen zwischen Schädigungszeitpunkt und überwiegender Anfallsform

Der Zeitpunkt des Einsetzens einer Schädigung - pränatal oder perinatal - wird auch diskutiert im Hinblick auf die Art der überwiegenden Anfälle. Er ist offenbar neben anderen ätiopathogenetischen Faktoren bedeutungsvoll für die Genese der BNS-Krämpfe (West-Syndrom) und der myoklonisch-astatischen Anfälle (Lennox-Gastaut-Syndrom) (s. zum Beispiel Matthes 1977, Degen 1978, Fichsel 1979). Im Unterschied zu anderen Autoren messen Janz und Akos (1967) den pränatalen Faktoren bei der Entstehung des Westsyndroms eine ätiologisch entscheidende Bedeutung zu: "Geburtskomplikationen, die zahlenmässig an zweiter Stelle stehen, spielen ätiologisch nur eine untergeordnete Rolle, da sie meist als Folge von pränatal entstandenen Gehirnschädigungen zu interpretieren waren. Postnatale Faktoren hatten allenfalls eine auslösende Bedeutung. Aus dem Vergleich der häufig anzutreffenden dysontogenetischen Defekte mit embryologischen Studien geht hervor, daß die zu Grunde liegende Reifungshemmung auf Schäden zurückzuführen ist, die - genetisch oder exogen bedingt - in der Zeit zwischen der vierten Woche und dem vierten Monat der Fötalzeit zu datieren sind" (S. 413).

Kurokawa et al. (1980) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie finden beim West-Syndrom folgende Ursachen:

22,3 % pränatal
15,9 % perinatal
7,5 % postnatal
53,8 % sind unbekannter Ätiologie.

Gegenüber stellen sie das Lennox-Gastaut-Syndrom mit folgenden Ursachen:

10,9 % pränatal
19,4 % perinatal
12,5 % postnatal
57,2 % sind unbekannter Ätiologie.

Diese Untersuchungen zeigen also einen deutlichen Unterschied der Ursachen: Beim West-Syndrom sind die pränatalen die wesentlichen Faktoren, beim Lennox-Gastaut-Syndrom hingegen spielen postnatale Faktoren die ausschlaggebende Rolle. Unsere eigene Reihe stimmt mit diesen Ergebnissen insofern überein, als von den 8 Fällen mit Schwangerschaftskomplikationen (7 anamnestisch gesichert) 6 unter BNS-Krämpfen gelitten hatten, 2 Fälle unter klonischen Anfällen (ohne astatische Komponente). Von beiden Fällen, die zusätzlich Perinatalschäden erlitten hatten, trifft die Feststellung der zitierten Autoren, wonach Geburtskomplikationen gegenüber den pränatalen Hirnschädigungen eine untergeordnete Rolle spielten, nur auf den Fall 4 zu, nicht aber auf den Fall 8 mit Hydramnion und Plazentarinfarkt, der lediglich frische Hypoxieschädigungen aufwies.
In der vorgelegten Untersuchung litten die Fälle 10 und 12 an einem Lennox-Gastaut-Syndrom. In beiden Fällen lagen weder Schwangerschaftskomplikationen noch Perinatalschäden vor.

f) Zur Frage der perinatalen Hypoxieschädigung

Janz (1969) nennt als Folge anoxämischer Krampf- oder Geburtsschädigungen:

- Status spongiosus
- Ulegyrien
- Status marmoratus
- Poliodystrophia progressiva

Towbin (1971) stellt fest, daß eine pränatale Hypoxie Läsionen der tieferen Hirnschichten verursache, während eine perinatale Hypoxie zu Läsionen des Cortex führe.
Peiffer (1982) sagt allgemeiner, daß die Perinatalschäden einen Komplex sehr unterschiedlicher schädigender Faktoren darstellten, "zu denen u.a. neben der Hypoxie die Hypoglykämie, die Entgleisung der ionialen Homöostase sowie mechanische Faktoren gehören". Und weiter unten: " Bedeutungsvoll für die Schädigungen ist dabei auch die Frage, ob eine bestimmte Noxe einen unreif geborenen oder einen ausgereiften, zum normalen Termin geborenen Säugling trifft".
Keines der Kinder mit Perinatalschaden ist ein Frühgeborenes. Bei allen Fällen - sowohl mit sicherem als auch mit fraglichem Perinatalschaden - sind die Thalami betroffen. Allerdings macht Fall 8 (5 Wochen alt) eine Ausnahme, denn im Unterschied zu den anderen Kindern liegen keine alten, sondern frische Hypoxieschäden vor. Diese Problematik wird bei den Krampfschäden noch erörtert werden. Eine passagere Störung des venösen Abflusses (über die V.Galeni bzw. Vv.striatae) wird als pathogenetischer Mechanismus für diese Läsionen diskutiert.
Fall 1 weist ausgedehnte Ulegyrien neben den Thalamusschäden auf. Dieser Vernarbungsform liegen ischämische Veränderungen zugrunde, bei deren Entstehung auch ein Abfall des Systemblutdrucks beteiligt zu sein scheint.
Fall 7, das Zwillingsfrühgeborene, weist ebenfalls ulegyre Rindenschäden auf. Daneben bestehen Mißbildungen als Hinweis auf pränatale Noxen. Da in der Anamnese nichts von einer Asphyxie, einem Atemnotsyndrom o.ä. erwähnt ist, sondern es sich um ein Kind mit fast vollständigen Reifezeichen handelte, muß bei der Entstehung der Ulegyrien auch an Krämpfe als Ursache gedacht werden, die lange Zeit nicht

therapiert wurden und sich im weiteren Verlauf als ziemlich therapieresistent zeigten. Die Krämpfe sind in der Krankengeschichte als "schwer" bezeichnet.

4.) Familiäre Anfallsbelastung

Bei vier von 19 Kindern besteht eine familiäre Anfallsbelastung mit Erkrankung des Geschwisterkindes. Das Vorliegen von Stoffwechselkrankheiten bei den Fällen 5 und 1o erklärt dies insofern, als hier ein rezessiv-autosomaler Erbgang besteht, bei dem Geschwisterfälle in 25% zu erwarten sind. Bei den anderen Fällen ist es schwierig, eine Erklärung für das Auftreten von zerebralen Anfällen der Geschwister zu finden: Bei Fall 9 liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den Anfällen des Geschwisterkindes nicht um eine echte Epilepsie gehandelt hat. In der Krankengeschichte heißt es nur, daß die Schwester an hypoxisch bedingten Neugeborenenkrämpfen gelitten habe, die weitere Entwicklung sei normal verlaufen. Eine echte Epilepsie ist aber dadurch charakterisiert, daß sie eine chronische zerebrale Funktionsstörung darstellt, mit rezidivierenden Anfällen (Weinmann 1979).
Ätiologisch unsicher ist auch der Mißbildungsfall 3: Hier käme als mögliche Ursache der Geschwistererkrankung eine Chromosomenanomalie in Frage. Eine zytogenetische Untersuchung fehlt.

5.) Morphologische Befunde (Diagnosen und Herdverteilung)

Eine Übersicht über die Diagnosen und die Verteilung der morphologischen Schäden geben die im Ergebnisteil aufgeführten Tabellen 1 und 4 mit den dort gegebenen erläuternden Zusammenstellungen. Diese Übersichten zeigen, daß die Diagnosen - soweit es sich nicht wie bei den Kleinhirnatrophien gleichzeitig um ortstypische Schädigungen handelt -

wenig bedeutungsvoll für die Art der überwiegenden Anfälle sind. Dagegen bestehen nicht nur - wie weiter oben ausgeführt - Beziehungen zwischen dem wahrscheinlichen Zeitpunkt einer Schädigung bzw. der Manifestation des Anfallsleidens und der Anfallsform, sondern auch gewisse Korrelationen zwischen Anfallsform und Verteilung der Schäden: Bei den BNS-Krämpfen überwiegen in unserer Serie die diffusen, schweren Schädigungen in Grosshirnrinde und Marklager, in 2 Fällen auch in den Stammganglien unter Bevorzugung der Thalami. Keiner dieser Fälle zeigte lediglich örtlich begrenzte Läsionen.

Gewisse örtliche Beziehungen bestehen zwischen myoklonischen Anfallsformen und einer Schädigung des Kleinhirn-Olivensystems. Von den 4 Fällen, bei denen Myoklonien das führende Symptom darstellten, war zweimal das Kleinhirn betroffen, einmal überwiegend das Mittelhirn (Morbus Leigh). Bei den überwiegend klonischen Anfallsformen bestanden Stammganglien-Kleinhirnschäden.

Die beiden Fälle mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Lennox-Gastaut-Syndrom) wiesen wiederum diffusere Schädigungen auf, die im Fall 10 auf beide Hemisphären verteilt waren, allerdings eine Akzentuierung in den unteren Oliven aufwiesen, während im Fall 12 eine eindeutige Lateralisation vorlag (rechtsseitiges Alpers-Syndrom). Der Thalamus ist in beiden Fällen betroffen. Auf die Rolle des Thalamus bei dieser Anfallsform hatten früher Otahara et al. hingewiesen, die von Ikeda et al.(1978) in deren Arbeit über sekundär generalisierte Epilepsie (Lennox-Gastaut-Syndrom) zitiert werden. Ikeda et al. fassen ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: " Neuropathological background in the present case of Lennox-syndrome is thought to be bases on the widespread unilateral cerebral lesions and the basal ganglional, especially thalamic, degeneration derived secondarely from the diffuse cerebral damage" (S.138). Unsere Fälle fügen sich insofern diesen Auffassungen gut ein. Die kleine Fallzahl erlaubt aber keine Generalisationen.

Unsere Fallberichte können nur den bereits publizierten Literaturfällen in der Hoffnung hinzugefügt werden, daß weitere Untersuchungen mehr Aufklärung bringen werden. Eine klare Zuordnung bestimmter Anfallsformen zu bestimmten Schädigungsorten ist derzeit allenfalls für die BNS-Krämpfe und die myoklonischen Anfälle unter grossen Vorbehalten möglich.

6.) Zum Problem der Krampfschäden

Zur Problematik der Krampfschäden gibt es zwei sich widersprechende Auffassungen: Bestimmte neuropathologische Befunde bei Epileptikern werden von einer grossen Gruppe von Autoren als Krampffolge gedeutet (so z.B. Spielmeyer(1927); Scholz (1951); Peiffer (1963); Corsellis (1957)). Andere Autoren dagegen (wie z.B. Penfield (1953); Gastaut (1959); Veith (197o)) sehen darin eine Ursache der Krampfanfälle. Die Pathogenese der Läsionen wird unterschiedlich erklärt:

Pathogenese der sog.Krampfschädigungen des Gehirns (aus Hanefeld, Crome 1979, Tab. 1, S.67)

Hypoxie	Spielmeyer, 1927	ischämische Nervenzellveränderungen, Vasospasmus
	Scholz, 1951	konsuptive Hypoxie durch enthemmte Nervenzellentladungen
Durchblutungsstörung	Penfield, 1953	Vasokompression (Geburt)
	Lindenberg,1955 Gastaut, 1959	Vasokompression-Ödem, Geburt, Trauma
	Veith, 197o Meldrum, 1973	prä-perinatale Hypoxie Energiestoffwechselstörungen der Neurone plus "secondary changes"

" Im Tierexperiment haben Meldrum und Mitarbeiter (1973) nachgewiesen, daß es während des Krampfes zu einer Erschöpfung des Energiestoffwechsels der Nervenzellen kommt.

Treten sekundäre andere Störungen wie Hyperpyrexie, arterielle Hypotonie oder Hypoglykämie hinzu, so resultieren die beschriebenen hypoxämischen Zellveränderungen im Neokortex, Cerebellum, Thalamus und Hippocampus (Hanefeld, Crome 1979, S.67) ".

Peiffer (1982) sagt in der "Pathologie der Epilepsien":
" Die den Anfällen zugrundeliegende Grundkrankheit bestimmt im wesentlichen das morphologische Bild am Zentralnervensystem. Insofern kann von einer Pathologie der Epilepsie nur in beschränktem Grade gesprochen werden bei solchen Fällen, bei denen Anzeichen für eine entsprechende Grundkrankheit nicht oder nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit gefunden werden konnten".
Die Frage der Krampfschädigungen bezog sich hauptsächlich auf Nervenzellausfälle und Gliosen in der Ammonshornformation und in der Kleinhirnrinde, deren Hauptursache zunächst als Folge von Hypoxie bzw. lokaler Ischämie gedeutet wurde,

" die mit 39,6 % im Ammonshorn, darüberhinaus aber
mit 31,8 % im Kleinhirn
mit 31,2 % disseminiert in der Grosshirnrinde
mit 18,9 % im Thalamus
mit 7,7 % in den unteren Oliven

nachweisbar sind. Es handelt sich bei diesen Veränderungen um elektive Parenchymnekrosen, beschränkt auf den Untergang von Nervenzellen, je nach Alter der Veränderungen mit entsprechender nachfolgender Gliareaktion "(Peiffer 1982).

Die These der hypoxischen bzw. ischämischen Krampfgenese blieb nicht unwidersprochen. Hier sei Veith (1959) zitiert, der die Befunde seiner Hirnsektionen in Zusammenhang brachte mit denen der Körpersektionen. Er fand eine allgemeine Ödemneigung, die er mit einer Permeabilitätssteigerung der Gefässe erklärte, deren Ursache allerdings unbekannt ist.
" Nervenausfälle (im Ammonshorn, d.V.) können demnach auch durch direkte Störungen des Zellstoffwechsels bzw. durch toxisch bedingte Kreislaufstörungen hervorgerufen werden; der Krampf ist nicht unbedingt Voraussetzung - kommt er

aber hinzu, wird er von zusätzlicher Bedeutung sein und das Ausmaß der Schädigung mitbestimmen" (Veith 1959, S.556). Und weiter unten heißt es: " ... daß im Leben eines Krampfkranken verschiedene Ursachen zu elektiven Parenchymnekrosen führen können: Einmal frühkindliche Infektionskrankheiten und Toxikosen, besonders wenn sie mit Gelegenheitskrämpfen verbunden waren und zum anderen das Krampfgeschehen selbst; schliesslich ist zu erwähnen, daß auch Erregungszustände selbst mit Ganglienzellnekrosen einhergehen können" (S.557).
Das Problem der Veränderungen der grauen Substanz, insbesondere der Ammonshornsklerose faßt Jacob (1973, S.54) so zusammen: "Daß diese ätiopathogenetisch unspezifisch, sich nicht nur als hypoxische Krampffolge entwickeln, sondern dem Krampfleiden vorangehend durch perinatale oder postnatale Schädigungen verschiedener Art zustandekommen können, ist in den letzten Jahrzehnten vor allem durch die Londoner Arbeitsgruppe von Falconer, Corsellis und Cavanagh eindrücklich gemacht worden. Im deutschen Schrifttum referierten hierüber Dill und Gulotta (197o) und Peiffer (197o). Schon Bodechtel (193o) hatte vermerkt, wie schwierig oft in praxi zu entscheiden ist, wo im einzelnen der ätiopathogenetische Schwerpunkt liegt".
Dam (198o) zählt in seiner Arbeit die hippokampalen Neurone in 2O Epileptikergehirnen, die hier tatsächlich in geringerer Zahl vorliegen als in einer Kontrollgruppe von Nicht-Epileptikern. "The result supports the hypothesis of neuron loss as an ongoing process in patients with epilepsy, whatever the type of epilepsy, when tonic-clonic seizures, as is very common, are present" (S.617).

Unter Einbeziehung neuester biochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen folgert Peiffer (1982): " Alle diese Untersuchungen sprechen also dafür, daß durch Krämpfe Schädigungen des Hirngewebes auftreten können, ohne daß aber die Pathogenese ausreichend geklärt ist. Sicher kann nach dem derzeitigen Wissensstand jedenfalls

nicht allein mit hypoxischen oder ischämischen Reaktionen gerechnet werden".

Die vorgelegte Arbeit kann natürlich keine Lösung dieses schwierigen Problems bringen. Dennoch werden die als mögliche Krampfschäden deutbaren Befunde im Sinne eines weiteren Diskussionsbeitrages im folgenden dargestellt.

Veränderungen am Ammonshorn, die nicht eindeutig auf die Grundkrankheit selbst zurückführbar sind, bei denen vielmehr Krampfschäden zu diskutieren sind, haben die Fälle 3, 9, 14 und in gewisser Weise auch die Fälle 4 und 12.

Im Fall 3 sind die elektiven Parenchymnekrosen im Ammonshorn nicht durch das Mißbildungssyndrom zu erklären. Eine Perinatalschädigung lag nicht vor.
Im Fall 9 sind die Ammonshornausfälle ebenfalls nicht durch die Kleinhirn-Ruber-Atrophie zu erklären..Immerhin lag hier aber ein Perinatalschaden (17 Stunden Vakuumextraktion nach Wehenstillstand) vor, der als konkurrierendes pathogenetisches Moment zu berücksichtigen ist.
Im Fall 14 liegen die Ammonshornschäden ausserhalb der thrombotisch-zirkulatorischen Schädigungen. Perinatalschäden fehlten.
Im Fall 4 lag ein sicherer Perinatalschaden (Nabelschnurumschlingung, Asphyxie) vor bei vorangegangener Schwangerschaftskomplikation. Krämpfe - zum Teil als Status - setzten schon am zweiten Tag ein. Sie kommen zumindest als konkurrierendes pathogenetisches Moment in Frage, doch können die Ammonshornausfälle auch allein durch die Geburtsasphyxie bedingt gewesen sein.
Ähnliche Komplikationen wurden beim Fall 12 (halbseitiges Alpers-Syndrom mit Petit mal-Status) nicht bekannt. Hier können die Ammonshornschäden aber leichte Begleitreaktion der schweren gleichzeitigen Rinden-Mark-Thalamusschäden sein. In den Fällen 2 (Morbus Krabbe) und 6 (infantile spongiöse Dystrophie) müssen die Ammonshornschäden mit Wahrscheinlichkeit dem Grundleiden zugeordnet werden.

Nur im Fall 3 besteht die Wahrscheinlichkeit, daß Anfälle die alleinige Ursachen der Ammonshornschäden waren. Die Hypothese einer anfallsbedingten Parenchymschädigung im Ammonshorn erhält durch unsere Untersuchung also insoweit keine ausreichende Stütze.

Hinsichtlich der Kleinhirn-Rindenschädigungen mit Purkinjezelluntergängen als mögliche Krampfschädigung ergibt sich, daß nur in 4 der 19 Fälle eine gewisse Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen Krämpfen und diesen Parenchymschädigungen besteht (Fall 6, 8, 1o, 14). Mögliche Zusammenhänge bestehen in den Fällen 2, 4, 1 und 5. In allen diesen Fällen liegen aber konkurrierende Grundkrankheiten (Fall 1: Leukodystrophie; Fall 2: Morbus Krabbe; Fall 4: Perinatalschaden; Fall 5: Niemann Pick Typ C) vor ebenso wie in der erstgenannten Gruppe (Fall 6: Infantile spongiöse Dystrophie; Fall 8: Perinatalschaden; Fall 1o: Metabolische Enzephalopathie; Fall 14: Vaskulopathie). Überzeugende Fälle, in denen nur die Krämpfe als Ursache von Kleinhirn - Parenchymschäden in Frage kommen, liegen nicht vor.

Da die Deutung bestimmter morphologischer Schädigungsmuster, insbesondere elektiver Parenchymnekrosen in Ammonshorn und Kleinhirnrinde als Krampfschäden sich nicht zuletzt auf das häufigere Vorkommen solcher Schäden bei Fällen mit gehäuften Anfällen bezieht, ist die Frage der Beziehungen zu Fällen mit Status epilepticus von Interesse.
" Untersuchungen besonders von im Status epilepticus verstorbener Patienten (Scholz 1951; Norman 1964) wie auch tierexperimentelle Untersuchungen (Meldrum 1973, 1974) haben eindeutige Nervenzellschädigungen vor allem im Cortex, Hippocampus, Thalamus und Cerebellum erkennen lassen, die während des Anfalls entstanden sein müssen" (Hanefeld und Crome 1979, S.76).

Status hatten, wie aus der Tabelle 2 im Ergebnisteil hervorgeht, 7 unserer Fälle durchgemacht. Hiervon weisen die Fälle 4 und 12 Ammonshornschädigungen auf. Beide Fälle hatten auch an tonisch-klonischen Anfällen gelitten, der Fall 12

an einem Grand mal-Status. Insofern könnten hier die Ammonshornschäden auf entsprechende Krampfserien zurückgeführt werden. Phänomenologisch überwogen im Fall 4 aber Blitzkrämpfe, im Fall 12 neben einem linksseitigen Hemi-Grand mal-Status ein monateanhaltender diskontinuierlicher Petit mal-Status.
Der Fall 10 (kleine und grosse Anfälle) zeigt Ausfälle im Kleinhirn, bei denen ebenfalls eine Krampfgenese diskutiert werden kann: Es finden sich disseminierte Ausfälle der Purkinjezellen wie dies von Peiffer (1963) als typischer Krampfschaden beschrieben worden war. Immerhin können in diesem Fall die Purkinjezellausfälle auch als Teil der Grundkrankheit gedeutet werden (pellagroide achromatische neuronale Dystrophie nach Seitelberger; Dorfman, Pedley et al. 1978). Auch dieses Kind hatte grosse Anfälle.

Die Kleinhirnschäden in den Fällen 15 und 19 entsprachen nicht dem Muster von Krampfschäden, sondern denjenigen von Systematrophien. Die Kleinhirnschäden in den Fällen 1 und 5 (orthochromatische Leukodystrophie bzw. Niemann Pick Typ C) hängen zumindest beim Fall 5 wahrscheinlich ebenfalls mit der Grundkrankheit zusammen. Im Fall 1 bleiben Krampfschäden möglich.

Die geringe Korrelation vermag andererweitig beschriebene gesicherte Krampfschäden in der Humanpathologie oder im Tierexperiment nicht zu entkräften. Daß sogar Anfälle ohne morphologisch erkennbare Veränderungen zu Hirnschädigungen führen können, zeigte im übrigen Wasterlain (1979) mit seinen tierexperimentellen Arbeiten: Wasterlain geht davon aus, daß das Gehirn während seiner mitotischen Phase eine ganz besonders starke Vulnerabilität aufweist (mehr als 75 % der Hirnzellen entstehen nach der Geburt).Er vermutet diese besondere Empfindlichkeit des Gehirns in den ersten 2 Lebensjahren. Bei seinen Versuchen mit Ratten stellte er fest, daß selbst nach Krampfanfällen, die histologisch keine nachweisbaren Veränderungen bewirkten, eine geringere Hirnentwicklung mit verminderter Zellzahl und DNA nachzuweisen war.

Dies könnte eine Erklärung darstellen für die Ergebnisse, die Völzke, Doose, Hempel (1979) in ihrer Untersuchung fanden: Die Autoren beschäftigten sich mit dem Zusammenhang Petit mal-Status im Kleinstkindalter und Demenz. Es wurden Kinder mit primär generalisierter myoklonisch-astatischer Epilepsie analysiert. Bei 49,5 % der Kinder, die zur Zeit des Krankheitsbeginns als geistig und körperlich normal entwickelt bezeichnet wurden, wird ein Stillstand der geistigen Entwicklung bzw. ein Verlust bereits erworbener Funktionen beschrieben; diese reichten von einer Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit über schwere Debilität bis zur Idiotie. Die Autoren stellten keinen Unterschied bei Patienten mit und ohne Grand mal fest. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist also, daß Kinder mit Petit mal-Status häufiger eine Demenz zeigen als solche ohne. "Man muß sich sicher von der alten Vorstellung lösen, daß nur mit eindrücklichen motorischen Erscheinungen verbundene Konvulsionen zu Schäden führen können" (Völzke, Doose, Hempel 1979, S.99).
Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß Petit mal-Staten bei jungen Kindern zu langsam progredienten Hirnschäden bzw. Hirnentwicklungsstörungen führen können. Dazu ganz im Gegensatz stehen die ausgedehnten neuronalen Nekrosen nach Grand mal-Status.
Bei den 19 Kindern dieser Untersuchung litten 6 an Petit mal-Status. Bezüglich des Zusammenhangs Petit mal-Status und Demenz zeigt sich folgendes:
Im Fall 1, einer orthochromatischen Leukodystrophie, muß davon ausgegangen werden, daß die diffuse Entmarkungskrankheit die Ursache der progredienten geistigen Abbauvorgänge darstellte, nicht die tonischen und BNS-Krämpfe.

Im Fall 4 mit schwerem Status marmoratus und ausgedehnten Ulegyrien bei Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen setzten die Anfälle erstmals am 2.Lebenstag ein. Mit Ende des ersten Lebensjahres traten zu häufigen BNS-Krämpfen, myoklonischen, tonischen und tonisch-klonischen Krämpfen

mit Tetraparese und Pseudobulbärparalyse auch schwere Entwicklungsstörungen der geistigen Fähigkeiten hinzu ohne nähere Umschreibung des Demenzgrades. Eine verschärfende Wirkung der Blitzkrampf-Staten ist hier wahrscheinlich.
Im Fall 10 setzte die psychomotorische Retardierung ein, bevor die Status epileptici minores auftraten. Obwohl es im Verlauf der Krankheit zu Schwachsinn mässigen Grades kam, liegen keine klaren Hinweise vor, daß dieser durch die Petit mal-Status verursacht wurde. Neuropathologischer Befund: Pellagroide achromatische neuronale Dystrophie mit Schwerpunkt der Veränderungen in den unteren Oliven, dem Zahnkern und der Kleinhirnrinde (Seitelberger).
Im Fall 12 bestand schon vor Beginn des Anfallsleidens eine leicht verzögerte psychomotorische Entwicklung, doch zeigt sich, daß es zu einer erheblichen Verschlechterung der geistigen Funktionen erst nach dem Auftreten eines Petit mal-Status kam. Neuropathologischer Befund: Rechtsseitiges Alpers-Syndrom (Polydystrophia progressiva) wahrscheinlich auf dem Boden perinataler Kreislaufstörungen, möglicherweise bei vorübergehendem Verschluß der rechten Arteria carotis interna. Sekundäre Pyramidenbahndegeneration. Keine Speicherkrankheit, keine Zeichen einer degenerativen oder entzündlichen Entmarkungskrankheit.
Der Fall 15 litt an einer infantilen Zerebralparese mit dadurch erklärbarer verzögerter psychischer und statomotorischer Entwicklung. Ein Petit mal-Status trat ca. ein halbes Jahr vor dem Tode auf und dauerte einige Monate an. Es wird jetzt der Verlust psychomotorischer Funktionen beschrieben. Neuropathologischer Befund:Kleinhirnrindenschädigung mit Axonschwellung in der Korb- und Golgineuronen.
Im Fall 19 hatten bei dem nur 11 Tage alt werdenden Säugling wahrscheinlich bereits intrauterin klonische Anfallssalven bestanden. Der Tod erfolgte an zentralen Dysregulationen im Anfallstatus. Die nachgewiesene Multisystematrophie kann schwerlich als Krampffolge interpretiert werden.

In den Fällen 4, 12 und 15, damit in der Hälfte der Fälle mit Status, kam es also nach Einsetzen der Petit mal-Staten zu einer erheblichen Verschlechterung bzw. zum Verlust seelisch-geistiger und motorischer Funktionen. Bei allen Fällen bestanden aber auch andere, die Demenz erklärende morphologische Schädigung durch die Grundkrankheit bzw. schwere Perinatalschäden, sodaß es durch die Petit mal-Staten vielleicht zu einer Modifikation des Krankheitsbildes kam, diese aber nicht allein für die Entstehung einer Demenz verantwortlich gemacht werden können.

Sicher kann nun dieses negativ scheinende Ergebnis der zur Überprüfung der Krampfschaden-Hypothese angestellten Untersuchung nicht ohne weiteres vom Säuglingsalter auf andere Lebensalter und damit die ganze Krampfschaden-Problematik übertragen werden. In der Perinatalperiode bzw. bei den schweren Grundkrankheiten des Kleinkindesalters liegen meist weit schwerere allgemeine Hirnschäden vor als bei jugendlichen oder erwachsenen Epilepsiekranken. Bereits mit unserem Auswahlkriterium "kleine Anfälle im Kindesalter" wurden Selektionsbedingungen gestellt, die eine Übertragung unserer Ergebnisse auf andere Anfallsformen des Kindesalters oder überhaupt auf die Epilepsien verbieten.

VI. Zusammenfassung

Im Sektionsgut des Instituts für Hirnforschung, Tübingen, befanden sich im Zeitraum von 1970-1980 unter 4188 Hirnsektionen 321 Patienten (= 7,7, %) mit Anfällen. Darunter waren 24 Kinder im Alter von einem Tag bis zu 16 Jahren, die an sog. kleinen Anfällen (Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe; myoklonisch-astatischen Petit mal, klonische oder tonisch-klonische Myoklonien) litten. 19 Kinder, bei denen ausreichende Daten erreichbar waren, wurden hinsichtlich des möglichen Zusammenhanges der verschiedenen Formen kleiner Anfälle und dem neuropathologischen Schädigungsmuster untersucht.
Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe bildeten mit 8 von 19 Fällen die grösste Gruppe, überwiegend gekoppelt mit früher Anfallsmanifestation und prä- oder perinatal wirksamen Schädigungen. Lokalisatorisch fanden sich hierbei überwiegend diffuse Schädigungen in Rinde oder Marklager. Bei den myoklonisch-astatischen Anfällen (Lennox-Gastaut-Syndrom) war der Thalamus beteiligt, bei den myoklonischen Anfällen überwiegend das Kleinhirnsystem. Eindeutige, regelmässig vorkommende Beziehungen zu bestimmten Anfallsformen und bestimmten Schädigungsorten liessen sich nicht sichern.

Die vorliegenden Fälle gaben keine Stütze für die Annahme, daß die vorkommenden Ammonshorn-und Kleinhirnrindenschädigungen wesentlich als Krampffolgen interpretierbar wären. Grundkrankheiten oder Schwangerschafts- bzw. Pränatalschäden boten bei der überwiegenden Zahl der Fälle plausiblere Erklärungen für das morphologische Schädigungsmuster.

VII. Literaturverzeichnis

Alving J (1979) Classification of the epilepsies. Acta neurol scandinav 60:157-163

Baleydier C, Quoex C (1975) Epileptic activity and anatomical characteristics of different lesions in cat cortex. Acta neuro path 33:134-152

Bignami A, Maccagnani F, Zapella M, Tingey AH (1966) Familial infantile spasms and hypsarrhythmia associated with leucodystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat 29:129-134

Bischoff A (1961) Familiäres Syndrom des Säuglingsalters mit Myoklonie (Blitz-Nick-Krämpfen), Hypsarrhythmie und schwerem psychomotorischem Entwicklungsrückstand. Psychiat Neurol Neurochir 64:113-148

Brun A (1972) Perinatal encephalopathies caused by maternal diseases during pregnancy. Europ Neurol 7:201-220

Chevrie JJ, Aicardi J (1972) Childhood epileptic encephalopathie with slow spike-waves. Epilepsia 13: 259-271

Christian W (1968) Pathogenese und Ätiologie der Epilepsien. Hippokrates 39:157-164

Commission on Classification of the International League against Epilepsy (1981) Klassifikation epileptischer Anfälle. Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Rundbrief 71

Consensus Statement (1980) Febrile seizures - long term management of children with fever-associated seizures - NIH Consensus Development. Neuropäd 11: 196-202

Courville CB (1959) Antenatal and perinatal circulatory disorders as a cause of cerebral damage in early life. J Neuropath exp Neurol 18:115-139

Csermely H (1972) Perinatal anoxic changes of the central nervous system. Acta Paediat Academiae Scien Hungaricae 13:283-299

Dam M (1970) Purkinje's cell density after diphenylhydantoin intoxication in rats. Arch neurol 23:555-557

Dam M (1980) Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. Epilepsia 21:617-629

Dayan AD, Stokes MI (1971) Immunfluorescent defection of measles-virus antigens in cerebro-spinal-fluid cells in subacute sclerosing panencephalitis. Lancet 1:891-892

Degen R, Goller K (1967) Die sogenannten Fieberkrämpfe im Kindesalter und ihre Beziehung zur Epilepsie. Nervenarzt 38:55-61

Degen R (1978) Die Ätiologie der kindlichen Epilepsien aufgrund anamnestischer Erhebungen mit einer Kontrollgruppe. Fortschr Neurol Psychiat 46:43-60

Dorfman LJ, Pedley TA, Tharp BR, Scheithauer BW (1978) Juvenile neuroaxonal dystrophy: Clinical, electrophysiological and neuropathological features. Ann Neurol 3:419-428

Feigin I, Budzilovich GN (1978) Laminar scars in cerebral white matter: a perinatal injury due to edema. J Neuropath exp Neurol 38:314-325

Fichsel H (1979) BNS-Krämpfe, Klinik, Therapie und Prognose. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme Stuttgart

Friede RL (1972) Residual lesions of infantile cerebral phlebothrombosis. Acta neuropath 22:319-332

Gastaut H (1959) A correlation of clinical, electroencephalographic and anatomical findings in nine autopsied cases of temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1:56-85

Gastaut H, Kugler J (1976) Wörterbuch der Epilepsie. Hippokrates, Stuttgart

Haberland C (1962) Cerebellar degeneration with clinical manifestation in chronic epileptic patients. Psychia Neurol 143:29-44

Hallett M, Chadwick D, Adam J, Marsden CD (1977) Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human post-hypoxic myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiat 40:253-264

Hanefeld F, Crome L (1979) Beziehungen zwischen Epilepsie und neuropathologischen Befunden im Kindesalter. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme Stuttgart

Hanefeld F, Grimm B, Klopp H, Rating D, Siemens H, Stephani U, Schneider H (1981) Gibt es idiopathische BNS-Krämpfe? Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Rundbrief 69

Harris AB (1972) Degeneration in experimental epileptic foci. Arch neurol 26:432-449

Heijbel J, Blom S, Bergfors PG (1980) Simple febrile convulsions. A prospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed. Neuropäd 11:45-56

Iivanainen M, Viukari M, Helle EP (1977) Cerebellar atrophy in phenytoin-treated mentally retarded epilepsies. Epilepsia 18(3):375-386

Ikeda K, Ikeda S, Yoshimura T, Kato H, Namba M (1978) Neuropathology of secondary generalized epilepsy -(Lennox-Gastaut syndrome) - a case report. Folia Psychiat et Neurol Japon 32:129-139

Jacob H (1973) Diffuse leukenzephale Fasergliosen und Grenzflächengliosen bei Epilepsie. Beiheft zur Psych Neurol med Psychol 17/18:54-65

Jacobi G (1976) Ätiologie und Symptomatik zerebraler Anfälle: Wenn Kinder krampfen. Selecta 45:4266

Janz D (1969) Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. Thieme Stuttgart

Janz D, Akos R (1967) Über die Rolle pränataler Faktoren bei der Ätiologie der Propulsiv-Petit mal-Epilepsie (West-Syndrom). J Neurol Sci 4:401-415

Janzen R (1951) Das "Grenzland der Epilepsie". Fortschr Neurol Psych 19:333-362

Jellinger K (1970) Neuropathological aspects of hypsarrhythmia. Neuropäd 3:277-294

Joppich G (1975)(Hrsg) Lehrbuch der Kinderheilkunde. Gustav Fischer Stuttgart

Kammerer I (1971) Über ein halbseitiges Alperssches Syndrom. Med. Dissertation, Universität Tübingen

Kelly JJ, Sharbrough FW, Daube JR (1981) A clinical and electrophysiological evaluation of myoclonus. Neurol 31:581-589

Kokenge R, Kutt H, McDowell FM (1965) Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurol Minneapolis 15: 823-829

Kramer W (1967) Ätiologie der Epilepsien im Kindesalter. ÄP 74:2506-2510

Kruse R (1979) Lachen als Symptom epileptischer Anfälle - zur Frage der "gelastischen Epilepsie". In: Doose H, Kruse R, Lipinski C, Scheffner D, Weinmann HM (Hrsg) Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle. Clausen & Bosse, Leck

Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S (1980) West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. Pediatrics 65:81-88

Lässker G, Degen R (1967) Epileptische Anfallsleiden nach entzündlichen Hirnerkrankungen im Kindesalter. Zschr f Kinderhk 98:155-167

Lagenstein I (1978) Die Bedeutung genetischer Faktoren beim Lennox-Syndrom. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme Stuttgart

Lange HU, Rabe F (1978) Zur Frage "symptomatischer" Pyknolepsien und Impulsiv-Petit mal. Kasuistischer Beitrag unter Berücksichtigung der Probleme der Epilepsie-Klassifikation. Nervenarzt 49:41-46

Leviton A, Gilles FH (1973) Are hypertrophic astrocytes a sufficient criterion of perinatal telencephalic leucoencephalopathy? J Neurol Neurosurg Psychiat 36:383-388

Matthes A (1977) Epilepsie. Thieme, Stuttgart

Meldrum BS, Brierley JB (1973) Prolonged epileptic seizures in primates. Arch neurol 38:10-18

Meldrum BS, Horton RW, Brierley JB (1974) Epileptic brain damage in adolescent baboons following seizures induced by Allylglycine. Brain 97:4o7-418

Müller M (1962) Epileptischer Anfall und Hirntumor. Landarzt 18:773-780

Myers RE (1972) The patterns of perinatal brain damage and their condition of occurence. Am J Obstet Gynecol 112:246-276

Nissen G (1970) Klinik und Therapie der Epilepsie im Kindesalter. Mschr f Kinderhk 118:624-629

Norman RM (1964) The neuropathology of status epilepticus. Med Science Law 46-51

Norman RM, Ulrich H, McMenemey (1957) Vascular mechanism of birth injury. Brain 80:49-58

Norman RM, Ulrich H (1960) Birth injury due to compression of cerebral arteries. Proc London Conf Scientific Study of Mental Deficiency 1:299-313

Palm D (1979) Fieber- oder Infektkrämpfe des Säuglings- und Kleinkindesalter. D Ä 12:795-796

Peiffer J (1963) Morphologische Aspekte der Epilepsien. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg

Peiffer J (1982) Neuropathologie. In: Remmele H (Hrsg) Kurzhandbuch der Pathologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, im Druck

Peiffer J, Anstätt T (noch nicht im Druck) Morphologische Befunde bei Epileptikern

Penfield W (1956) Epileptogenic lesions. Acta neurol belg 56:75-88

Penin H (1979) Massiver bilateraler Myoklonus. In: Doose H, Kruse R, Lipinski C, Scheffner D, Weinmann HM (Hrsg) Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle. Clausen & Bosse, Leck

Penin H, Stefan H (1978) Anfallssyndrome mit Myoklonien. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme, Stuttgart

Peters G (1970) Klinische Neuropathologie. Thieme, Stuttgart

Polna I, Wyszkowski J, Kulczycki J, Szczesniak A, Abramowicz H (1980) Prevalence of measles antibodies in patients with subacute sclerosing panencephalitis in Poland in the years 1971-1978. J Neurol 224:145-153

Scheffner D (1975) Klinik und Therapie der Epilepsien im Kindesalter. Med Welt 26:494-505

Schmidt H (1971) Atemnotsyndrom und perinataler Hirnschaden unter dem Blickwinkel der Asphyxiehäufigkeit bei Neugeborenen mit und ohne Hirnschäden. Ver Dtsch Ges Path 55:84-87

Schmidt-Mathiesen H (1979) Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer, Stuttgart New York

Schneider H, Ballowitz L, Schachinger H, Hanefeld F, Dröszus JU (1975) Anoxic encephalopathy with predominant involvement of basal ganglia, brain stem and spinal cord in the perinatal period. Acta neuropath 32:287-298

Scholz W (1951) Die Krampfschädigungen des Gehirns. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg

Schürmann K, Brock M (1968) Epileptischer Anfall und Hirntumor. D Ä 49:2832

Schwartz P (1968) Geburtsschädigungen des Gehirns Neugeborener. D Ä 43:2385

Scollo-Lavizzari G (1979) Gibt es eine primäre generalisierte Epilepsie? In: Doose H, Kruse R, Lipinski C, Scheffner D, Weinmann HM (Hrsg) Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle. Clausen & Busse, Leck

Spielmeyer W (1927) Zur Pathogenese des epileptischen Krampfes. Histopathologischer Teil. Z Ges Neurol Psychiat 109:501-520

Towbin A (1969) Ventrikelblutungen und Infarkte der subependymalen Matrix bei Feten und unreifen Neugeborenen. Amer J Path 52:121-139, 1968; cit Gynäk Rdsch 7: 134-144

Towbin A (1970) Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant. Amer J Dis Child 119:529-542

Towbin A (1971) Organic causes of minimal brain dysfunction. Jama 217:1201-1214

Utterback RA, Ojeman R, Malek J (1958) Parenchymatous cerebellar degeneration with Dilantin intoxication. J Neuropath exp Neurol 17:516-518

Veith G (1959) Die Residualepilepsie vom Standpunkt des Pathologen. Nervenarzt 30:552-557

Veith G (1959) Über die Pathogenese des perinatalen Hirnschadens. Geburtshu Frauenhk 20:905-916

Veith G (1970) Anatomische Studie über die Ammonshornsklerose im Epileptikergehirn. Dtsch Z Nervenhk 197:293-314

Völzke E, Doose H, Hempel E (1979) Petit mal-Status im Kleinkindesalter und Demenz. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme, Stuttgart

Wasterlain CG (1975) Developmental brain damage after chemically induced epileptic seizures. Eur Neurol 13:495-498

Wasterlain CG (1979) Zerebrale Krampfanfälle im Neugeborenenalter und Hirnwachstum. In: Doose H, Groß-Selbeck G (Hrsg) Epilepsie 1978. Thieme, Stuttgart

Weinmann HM (1979) Einteilung der Epilepsien und Einteilung der Absencen nach der internationalen Klassifikation. In: Doose H, Kruse R, Lipinski C, Scheffner D, Weinmann HM (Hrsg) Beiträge zur Klassifikation und medikamentösen Therapie epileptischer Anfälle. Clausen & Bosse, Leck

Wolf P (1979) Nomenklatur und Klassifikation epileptischer Anfälle und Syndrome. Nervenarzt 50:547-554

Woolf AL (1955) The pathology of acute infantile cerebral diplegia. J mental Sci 101:611-628

Wrzos H, Kulczycki J, Laskowski Z, Matcz D, Brzosko WJ (1979) Detection of measles virus antigen(s) in peripheral lymphocytes from patients with subacute sclerosing panencephalitis. Arch Virol 60:291-297

Wyler AR, Fetz EE (1974) Behavioral control of firing patterns of normal and abnormal neurons in chronic epileptic cortex. Exp Neurol 42:448-464

Ziegler HK, Kamecke A (1967) Über den unterwarteten Tod von Epileptikern. Nervenarzt 38:343-347

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr.Peiffer für das Thema der Dissertation, die Überlassung der Befunde und seine immerwährende freundliche Hilfe. Auch danke ich den netten Mitarbeitern des Institutes für Hirnforschung für ihre freundliche Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 1.5.1951 wurde ich, Gabriele Regine Siegel, als zweites Kind des Kaufmanns Günther Siegel und seiner Ehefrau Elisabet in Plochingen geboren. Die Grundschule besuchte ich in Gernsbach von 1957 bis 1961, daraufhin wechselte ich für ein Jahr ins dortige Progymnasium über. Den Rest meiner Schulzeit verbrachte ich in Reutlingen am Isolde-Kurz-Gymnasium, wo ich 1970 das Abitur ablegte. Anschließend studierte ich vom Wintersemester 1970/71 bis zum Sommersemester 1973 an der Pädagogischen Hochschule Schwäbisch Gmünd die Fächer Deutsch, Englisch und Soziologie und schloß ab mit der ersten Dienstprüfung für Grund- und Hauptschullehrer.
Im September 1973 trat ich an der Grund- und Hauptschule in Frommern meine erste Stelle an. Im April 1974 besuchte ich erneut die Pädagogische Hochschule in Schwäbisch Gmünd, um im April 1975 die zweite Dienstprüfung für Reallehrer abzulegen. Anschließend unterrichtete ich an der Realschule am Klostergarten in Sindelfingen. Ab Wintersemester 1976/77 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Medizin und legte im August 1978 die Ärztliche Vorprüfung, im August 1979 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im März 1982 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Am 29.4.1983 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.